

Aus dem Institut für Tropenmedizin  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

## DISSERTATION

Der Einfluss von Mikronährstoffen auf die Therapie und die  
Reinfektion der durch *Schistosoma haematobium* hervorgerufenen  
Bilharziose bei tansanischen Kindern

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -  
Universitätsmedizin Berlin

von

Eike Juliane Kaul  
aus Bautzen

Dekan: Prof. Dr. Martin Paul

Gutachter:

1. Priv.-Doz Dr. med.vet. G. Poggensee
2. Prof. Dr. med. W. Presber
3. Prof. Dr. med. T. Weinke

Datum der Promotion: 13.01.2006

*Für Alek Florian*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
<b>1.1</b>	<b>Bilharziose</b>	<b>7</b>
1.1.1	Der Erreger	7
1.1.2	Epidemiologie	8
1.1.3	Der Zwischenwirt	8
1.1.4	<i>S. haematobium</i> - Entwicklungszyklus	9
1.1.5	Pathogenese und Krankheitsbild	12
<b>1.2</b>	<b>Die Behandlung mit Praziquantel und die Rolle der körpereigenen Immunantwort</b>	<b>13</b>
1.2.1	Abwehr der Schistosomen	13
1.2.2.	Praziquantel	16
<b>1.3</b>	<b>Mikronährstoffe</b>	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>Problem- und Fragestellung</b>	<b>20</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>22</b>
<b>3.1</b>	<b>Studienort</b>	<b>22</b>
3.1.1	Das Studienland: Tansania	22
3.1.2	Das Studiengebiet: Misungwi-Distrikt	23
<b>3.2</b>	<b>Methodik</b>	<b>27</b>
3.2.1	Studientyp	27
3.2.2	Untersuchungsparameter	28
3.2.3	Studienpopulation	29
3.2.4	Ablauf	30
3.2.5	Laboruntersuchungen	34
3.2.6	Körperliche Untersuchung	36
3.2.7	Datenverarbeitung und Auswertung	36
<b>3.3</b>	<b>Ethische Aspekte</b>	<b>37</b>
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>38</b>

<b>4.1</b>	<b>Untersuchungen in der Ausgangspopulation</b>	<b>38</b>
4.1.1	Charakterisierung der Ausgangspopulation	38
4.1.2	Urinuntersuchungen	39
4.1.3	Identifizierung der Studienteilnehmer	44
<b>4.2</b>	<b>Untersuchungen der Studiengruppen</b>	<b>46</b>
4.2.1	Charakterisierung der Studienteilnehmer	46
4.2.2	Urinuntersuchungen	47
4.2.3	Stuhluntersuchungen	53
4.2.4	Blutuntersuchungen	54
4.2.5	Größe und Gewicht	56
<b>4.3</b>	<b>Niederschlagsmengen im Untersuchungszeitraum</b>	<b>58</b>
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>59</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>76</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>78</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	<b>95</b>
<b>8.1</b>	<b>Questionnaire</b>	<b>95</b>
<b>8.2</b>	<b>Tabellen und Abbildungen zu den Ergebnissen</b>	<b>96</b>
8.2.1	Untersuchungen der Ausgangspopulation	96
8.2.2	Grunduntersuchung	97
8.2.3	Erste Nachuntersuchung	98
8.2.4	Zweite Nachuntersuchung	100
8.2.5	Reinfektionen	101
8.2.6	Größe und Gewicht	103
<b>8.3</b>	<b>Bilder aus dem Studiengebiet</b>	<b>108</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>110</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>111</b>
	<b>Selbstständigkeitserklärung</b>	<b>112</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AMMP	The Adult Morbidity and Mortality Project
BMI	Body-mass-Index
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
HIV	Human immunodeficiency virus
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
ILN	Interleukin
MBP	Major Basic Protein
MHC	Major Histocompatibility Complex
NIMR	National Institute for Medical Research
NK-Zelle	natürliche Killerzelle
p	Signifikanzniveau
<i>P.</i>	<i>Plasmodium</i>
<i>S.</i>	<i>Schistosoma</i>
SEA	lösliches Eiantigen (Soluble Egg Antigen)
TDHS	Tanzania Demographic and Health Surveys
TH	T-Helferzellen
TRCHS	Tanzania Reproductive and Child Health Facility Survey
UN	Vereinte Nationen (United Nations)
UNICEF	United Nations Children's Fund
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

# 1 Einleitung

## 1.1 Bilharziose

Die Erkrankung Bilharziose ist nach dem deutschen Arzt Bilharz (1825 – 1862) benannt, der 1851 erstmals den Erreger *Schistosoma (S.) haematobium* im Blutgefäß eines Menschen entdeckte. Der “blutige Urin”, Leitsymptom der Blasenbilharziose ist die Hämaturie, wurde jedoch bereits in altägyptischen Papyri erwähnt (Papyrus Ebers ca. 1500 v.Chr.). Verkalkte Schistosomeneier fand man in über 3000 Jahre alten Mumien (Ruffer 1910).

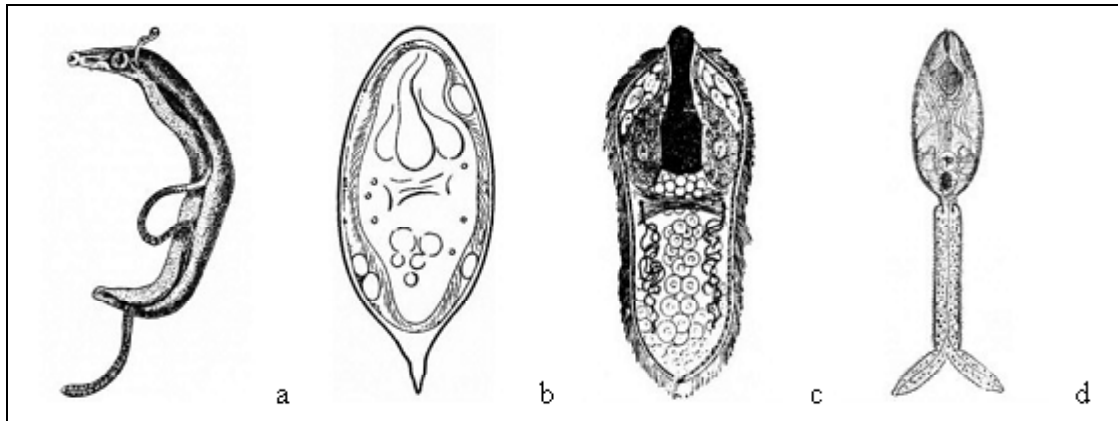
### 1.1.1 Der Erreger

Schistosomen (deutsch: Pärchenegel), die Erreger der Bilharziose, gehören zur Gruppe der getrennt geschlechtlichen Trematoden (deutsch: Saugwürmer). Sie leben im Pfortadersystem von Warmblütern. Die Seitenränder des Männchens sind ventralwärts eingerollt, so dass es eine röhrenförmige Bauchfalte, den sogenannten Canalis gynaecophorus bildet. In diesem Hohlraum nimmt es das drehrunde, bedeutend dünnere und etwas längere Weibchen auf (Abb.1.1a).

Es gibt fünf verschieden humanpathogene Trematodenarten, die zwei Krankheitsbilder verursachen:

- Die urogenitale Bilharziose/Blasenbilharziose, verursacht durch *S. haematobium* (Abb. 1.1).
- Die intestinale Bilharziose/Darmbilharziose, verursacht durch *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. intercalatum* und *S. mekongi*.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die urogenitale Bilharziose als Beispiel einer chronischen Infektion in den Tropen.



**Abbildung 1.1:** Entwicklungsstadien von *S. haematobium* (Manson-Bahr und Apted 1982; Dönges 1988)

- a) Schistosomenpärchen; Männchen ca. 15 x 1 mm, Weibchen ca. 20 x 0,25 mm
- b) Ei; ca. 150 x 60 µm
- c) Mirazidium; ca. 4 mm lang
- d) Zerkarie; ca. 0,5 mm lang

### 1.1.2 Epidemiologie

*S. haematobium* kommt endemisch in fast ganz Afrika und im Nahen Osten vor (Doumenge 1987) mit weltweit über 90 Millionen Infizierten (Davis 1996). Besonders betroffen sind das Niltal und einige Gebiete West- und Ostafrikas (WHO 1998), darunter auch das Hinterland des Viktoriasees, wo die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurden.

In Tansania sind 19 % der Bevölkerung ständig der Infektion ausgesetzt. Hauptsächlich sind Kinder infiziert. Das Vorkommen der Erkrankung ist an das Vorkommen von Schnecken der Art *Bulinus* als Zwischenwirt gebunden.

### 1.1.3 Der Zwischenwirt

Aquatische Lungenschecken der Art *Bulinus* sind Zwischenwirte von *S. haematobium*. Die Schnecken leben in stehenden oder langsam fließenden Süßwasser bevorzugt zwischen Pflanzen. *Bulinus*-Arten sind an die Klimabedingungen in der semiariden Zone hochangepasst, ihre Eier sind sehr widerstandsfähig und können Trockenzeiten im Schlamm oder unter Pflanzenteilen überstehen. Da *Bulinus* sich zwittrig vermehren kann, ist ein einziges Ei in der Lage, ein Gewässer wieder vollständig mit seiner Art zu besiedeln.

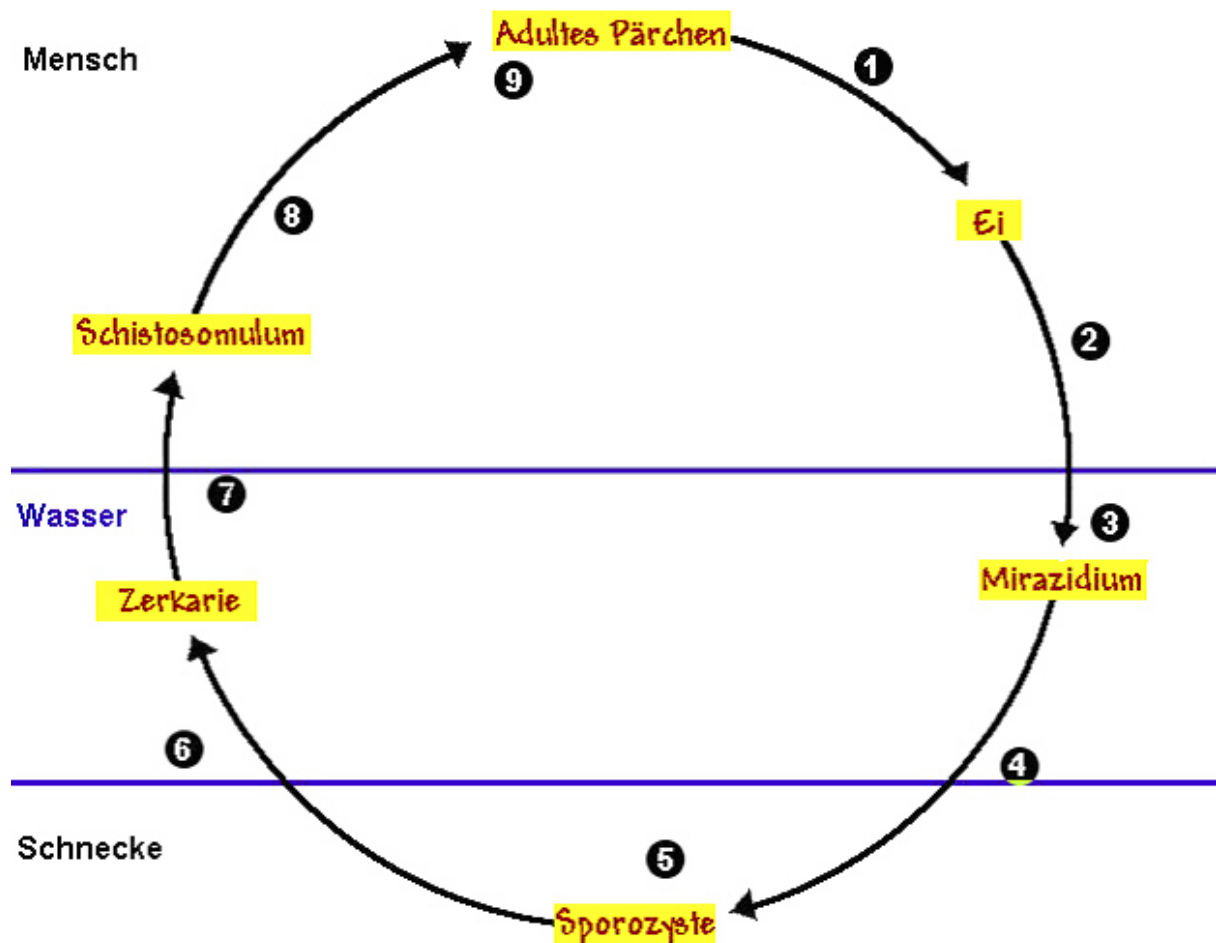


#### **1.1.4 *S. haematobium*- Entwicklungszyklus**

Für die Vermehrung der Schistosomen sind mehrere Voraussetzungen notwendig:

- Vorhandensein von Wasserspeichern
- Vorkommen des Zwischenwirts
- Kontamination des Wassers durch infizierten Urin
- Kontakt des Menschen mit dem Wasser

Der Mensch ist der einzige Endwirt des Parasiten. In ihm findet die sexuelle Phase der Fortpflanzung statt. Da Kinder am häufigsten baden und gleichzeitig am schwersten infiziert sind, tragen sie durch die erneute Kontamination des Wassers entscheidend zur Aufrechterhaltung des Entwicklungszyklus bei (Abb. 1.2).



**Abbildung 1.2:** Entwicklungszyklus von *S. haematobium*

1. Ablage der Eier in den Kapillaren der ableitenden Harnwege, Penetration der Blasenwand
2. Mit dem Urin gelangt das Ei ins Freie
3. Schlüpfen des Mirazidiums in Süßwasser
4. Penetration der Süßwasserschnecke
5. Asexuelle replikative Phase: primäre Sporozyste, sekundäre Sporozyste
6. Entwicklung von Zerkarien, die ins Wasser ausschwärmen
7. Anheften des Zerkariums an Haut, Penetration, dabei Umwandlung in Schistosomulum
8. Migration des Schistosomulums über Blut- und Lymphwege in den großen Kreislauf und weiter ins Pfortadersystem
9. Adultes Pärchen in Venen des kleinen Beckens

*S. haematobium* befällt bevorzugt das Venengeflecht des kleinen Beckens. Für die Eiablage verlässt das Weibchen periodisch das Männchen, um in das Kapillarnetz der Harnblase und der Harnwege vorzudringen und sie dort zu deponieren.

Ein Teil der Eier gelangt durch das Gewebe der Kapillaren und der Harnwege in das Lumen der Harnwege hinein. Einige Tage nach der Ablage gelangen sie so mit dem Urin ins Freie.

Erreichen die Eier Süßwasser, schlüpfen aus ihnen Mirazidien (deutsch: Wimpernlarven, Abb. 1.1c). Der Schlüpfvorgang wird stimuliert durch den osmotischen Druckwechsel, Licht, geeignete Temperatur- und pH-Bedingungen. Die anschließende Entwicklung erfolgt in der Wasserschnecke, die das Mirazidium durch aktive Bewegung erreicht. Über die Entwicklungsstufen der primären Sporozyste, aus der zahlreiche sekundäre Sporozysten entstehen, bilden sich Zerkarien (deutsch: Gabelschwanzlarven, Abb.1.1d), welche die Schnecke verlassen und in das Wasser ausschwärmen. Ihre Überlebenszeit im Wasser beträgt ungefähr drei Tage, die Infektiosität etwa zwölf Stunden. Sonnenlicht stimuliert die Auswanderung der reifen Zerkarien, weshalb sich tagsüber besonders viele infektiöse Larven in den Gewässern finden.

Der Mensch infiziert sich durch den Kontakt mit Wasser, das mit Zerkarien kontaminiert ist. Die Zerkarien heften sich an dessen Haut und durchdringen sie aktiv. Während der Penetration erfolgt die Differenzierung zu einem Schistosomulum, unter anderem durch den Verlust des Schwanzes und Umwandlungen, die dazu beitragen, dass sie den osmotischen Bedingungen physiologischer Kochsalzlösungen angepasst sind. Über Blut- und Lymphwege gelangen die Schistosomula nach mehreren Tagen über die systemische Zirkulation ins Pfortadersystem. Die vollständige Reifung erfolgt obligat in der Leber, wobei das Weibchen erst nach der Paarung mit einem männlichen adulten Wurm ausreift. Adultwürmer leben bis zu 30 Jahre. Die mittlere Überlebenszeit in einem Endemiegebiet beträgt etwa 3,5 Jahre (Wilkins *et al.* 1984).

### 1.1.5 Pathogenese und Krankheitsbild

Verantwortlich für die pathologischen Veränderungen sind die immunologischen Reaktionen auf die im Gewebe persistierenden Eier. Ein *S. haematobium*- Weibchen legt täglich etwa 300 Eier. Über verschiedene Mechanismen passieren sie innerhalb von 24 Stunden nach Ablage die Kapillar- und die Blasenwand. Es verbleiben jedoch etwa 50 % der Eier im Gewebe und bestimmen somit das Ausmaß der Pathologie und die Schwere des Krankheitsverlaufs. Innerhalb der drei- bis vierwöchigen Überlebenszeit der Eier mit den heranreifenden Mirazidien werden lösliche Eiantigene (SEA) sezerniert. Über stimulierte T-Lymphozyten wird eine zellvermittelte Immunreaktion vom verzögerten Typ ausgelöst, die zu einer granulomatösen Entzündung führt.

Bei der Infektion mit *S. haematobium* sind vor allen Dingen die Harnblase und die distalen Ureteren betroffen. Die pathologischen Veränderungen reichen von Blasenwandverdickung, Polypbildung des Urothels bis zur Kalzifizierung der Blasenwand (Chen und Mott 1989). Blasenentleerungsstörungen und Obstruktion können zu urethralem Reflux, gehäuften Infektionen, Hydronephrose bis zu postrenalem Nierenversagen führen. In allen Stadien der urogenitalen Blasenbilharziose ist die Hämaturie das Leitsymptom.

Die Spätfolge der Erkrankung ist das Blasenkarzinom, das histologisch ein Plattenepithel- oder Adenokarzinom darstellt (Lucas 1982). In einigen Ländern Afrikas ist die Inzidenz des Bilharziose-assoziierten Blasenkarzinoms 32-mal höher als das in den USA gewöhnlich vorkommende Übergangsepithelkarzinom (WHO 1996).

Am schwersten und am häufigsten sind Kinder von der Blasenbilharziose betroffen. Die Folgen der chronischen Infektion, wie Anämie, Verzögerung des Wachstums und der Entwicklung, Einschränkungen der körperlichen Leistung und der kognitiven Fähigkeiten, korrelieren direkt mit der Schwere der Infektion (Stephenson 1993; Beasley *et al.* 1999; Jukes *et al.* 2002).

## ***1.2 Die Behandlung mit Praziquantel und die Rolle der körpereigenen Immunantwort***

### **1.2.1 Abwehr der Schistosomen**

In dieser Arbeit wird untersucht, inwieweit sich durch eine Unterstützung des Immunsystems über Gabe von Mikronährstoffen die Wirkung von Praziquantel erhöhen lässt. Im Folgenden soll daher auf die Mechanismen der Immunantwort des Menschen auf Schistosomen genauer eingegangen werden.

#### Grundlagen

Bei der Abwehr der Parasiten basiert die erfolgreiche Immunantwort gegen die eingedrungenen Schistosomen auf dem Zusammenwirken von humoralen und zellulären Abwehrmechanismen (Woolhouse und Hagan 1999). Zunächst müssen Parasitenantigene dem spezifischen (zellulären) Immunsystem präsentiert werden. Dazu werden extrazelluläre Antigene von neutrophilen Granulozyten oder Makrophagen phagozytiert, aufgespaltet und über Oberflächenrezeptoren, die Haupthistokompatibilitätskomplex-Moleküle (MHC) vom Typ II (MHC II-Rezeptoren) an der Oberfläche präsentiert. Das Antigen in Verbindung mit dem MHC II-Rezeptor kann nun T-Helferzellen binden. Eine wichtige Aufgabe der T-Helferzellen ist es, reife B-Lymphozyten zur Teilung und Proliferation anzuregen. B-Lymphozyten nehmen dasselbe Antigen auf und präsentieren Teile davon in Verbindung mit dem MHC II-Rezeptor. Jetzt können sich entsprechende T-Helferzellen anheften, die durch Lymphokine die B-Zellen stimulieren.

Es gibt zwei Untergruppen von T-Helferzellen (TH): TH1 und TH2, die man an Hand der von ihnen sezernierten Zytokine unterscheidet (Coffman *et al.* 1991).

TH1-Zellen induzieren über die Sekretion von Interferon (IFN)-gamma die zellvermittelte Immunität mit Aktivierung der Makrophagen. Außerdem wird durch die Sekretion von Interleukin (IL)-2 die Produktion von B-Lymphozyten und Antikörpern gesteigert. Bei der TH1-Antwort überwiegen Antikörper der Klassen IgM und IgG4.

TH2-Zellen sezernieren dagegen vor allen Dingen die Interleukine IL-4, IL-5, welche B-Zellen zur verstärkten Produktion von Immunglobulin (Ig)E anregen. Weiterhin kommt es durch die Typ 2-Zytokine zu einer Proliferation und Aktivierung von Eosinophilen und Mastzellen - Effektorzellen der antikörperabhängigen Zytotoxizität (Coffman *et al.* 1991; Butterworth 1998).

### Immunmechanismen bei der Elimination der Parasiten

Nach dem Eindringen der Zerkarien und der konsekutiven Umwandlung in Schistosomula werden deren Oberflächenantigene durch spezifische Antikörper erkannt. An diese Antikörper, hauptsächlich IgE, können sich wiederum Wirtszellen, wie neutrophile Granulozyten, Makrophagen und vor allem eosinophile Granulozyten, über ihre Fc-Rezeptoren anheften.

Durch Freisetzung von basischen Proteinen, unter anderem dem „Major Basic Protein“ wird die Zellmembran der Schistosomula geschädigt (Butterworth *et al.* 1979; Young *et al.* 1986). Neutrophile Granulozyten und Makrophagen setzen reaktive Sauerstoff- und Stickstoffmetabolite frei, wodurch die Zellwand des Parasiten beschädigt wird und die Schistosomulae zerstört werden. Diese antikörpervermittelten zellulären Abwehrmechanismen werden als antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität bezeichnet.

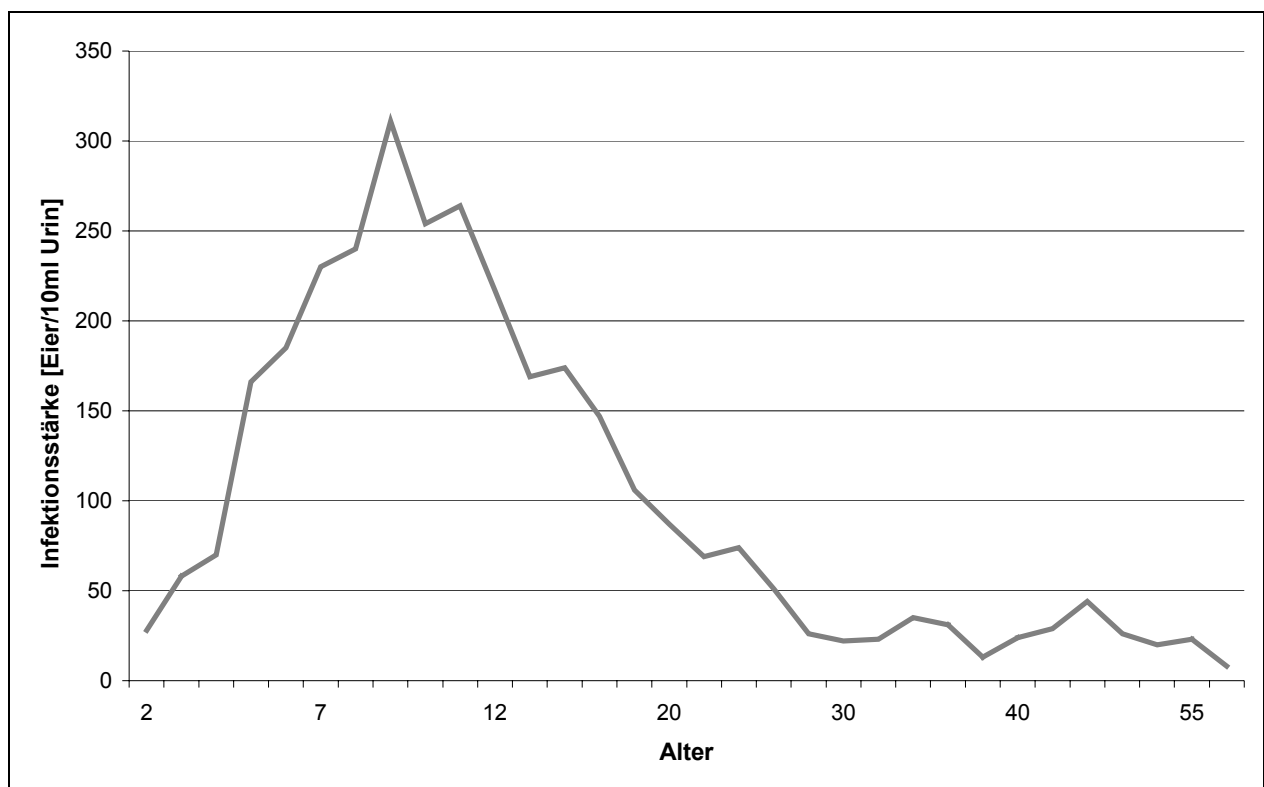
Adulte Schistosomen entziehen sich weitgehend der Immunantwort. Ursache dafür ist unter anderem die spezielle Beschaffenheit der Außenhaut (Tegument), die aus einer festen, doppelten Lipidschicht besteht. Im Laufe der Entwicklung des Wurmes verliert diese Außenhaut die Fähigkeit, eigene Antigene zu präsentieren, die Angriffspunkte der antikörperabhängigen Zytotoxizität sind. Stattdessen werden Wirtsantigene, hauptsächlich Glykolipide wie zum Beispiel Bestandteile des ABO-Systems, eingebaut (Butterworth 1993).

### Altersabhängigkeit der Immunität

In Bilharzioseendemiegebieten ist ein altersabhängiges Muster der Infektionen zu beobachten (Abb. 1.3): Erste Infektionen finden sich bei Kindern mit drei bis vier Jahren, mit beginnendem Wasserkontakt und Infektionsexposition. Die Infektionen sind am stärksten und am meisten prävalent in den Altersgruppen der 8- bis 14-jährigen, nach der Pubertät nimmt die Infektionsstärke ab (Butterworth 1993). Reinfektionsstudien zeigen, dass dieses altersabhängige Muster mit der Exposition der Infektion zusammenhängt, aber besonders mit der Entwicklung einer Resistenz gegenüber Reinfektionen zu erklären ist (Butterworth *et al.* 1985; Hagan *et al.* 1991; Mutapi *et al.* 2002). Die Entwicklung einer Immunität kann erst ab einem Alter von etwa zwölf Jahren beobachtet werden. Auch bei kleineren Kindern findet eine Immunreaktion statt, es werden aber hauptsächlich Immunglobuline der Klasse M gebildet, in geringerem Maße auch IgA, IgG2 und IgG4. Diese richten sich gegen Eiantigene und reagieren als sogenannte „blockierende Antikörper“. Die Produktion von blockierenden Antikörpern wird hervorgerufen durch die Antwort auf Polysaccharidantigene, aus denen die Oberfläche der Schistosomeneier hauptsächlich besteht. Diese Antikörper spiegeln die

Empfänglichkeit für Reinfektionen wider. Sie sind ineffektiv gegenüber den eindringenden Schistosomula, binden an deren Oberfläche und blockieren somit die effektive Immunantwort (Hagan 1992).

Mit steigendem Alter treten Immunglobuline der Klassen IgE und IgG1, deren Produktion durch die Antwort auf Proteine der Schistosomenoberfläche hervorgerufen wird (Butterworth 1998). Dieser „Antikörper-switch“ lässt auf eine dominierende TH2-Antwort schließen und ist mit der Resistenz gegenüber Reinfektionen verbunden (Woolhouse und Hagan 1999). Diese Art der Antwort ist nach einer Behandlung mit Praziquantel zu beobachten ist (Hagan *et al.* 1991). Da die vitalen adulten Schistosomen sich weitgehend dem Immunsystem entziehen, sind nur die Oberflächenantigene beschädigter oder toter Würmer zugänglich. Damit lässt sich die langsame Entwicklung der Immunität erklären.



**Abbildung 1.3:** Altersabhängigkeit der Infektionsstärke (Daten von McCullough *et al.* 1972)

### 1.2.2 Praziquantel

Praziquantel gehört strukturell zu den heterozyklischen Pyrazinen. Es hat sich als das Mittel der Wahl zur Therapie der Bilharziose durchgesetzt (WHO 1993), da es effektiv, nebenwirkungsarm und kostengünstig ist (Appleton und Mbaye 2001). Es besitzt eine hohe Wirksamkeit gegen alle Schistosomenarten. Eine einmalige orale Dosis hat sich als ausreichend erwiesen. Seine Wirkung beschränkt sich auf adulte Schistosomen, während es auf Schistosomula und juvenile Würmer kaum Wirkung hat und nicht ovozid ist. Die Heilungsraten liegen bei der Standarddosis von 40 mg/kg Körpergewicht bei 60 % bis 90 %. Nichtgeheilte weisen nach der Therapie eine 90- bis 95 %-ige Verminderung der Eiausscheidung auf (WHO 1993).

Praziquantel wird intestinal rasch resorbiert. Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen ein und eineinhalb Stunden. 80 % der aufgenommenen Dosis wird innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin als Metabolite ausgeschieden (Mutschler 1998). Die Verträglichkeit ist sehr gut, nur in seltenen Fällen kommt es zu passageren Oberbauchschmerzen, Diarrhö, Schwindel, Übelkeit und sehr selten zu urtikariellen Hautreaktionen oder Fieber (Jaoko *et al.* 1996, King 1999, N'Goran *et al.* 2003).

Das Pharmakon bewirkt durch eine Dauerdepolarisation an der motorischen Endplatte eine spastische Lähmung der Muskulatur der Adultwürmer, wodurch die Parasiten den Halt mit ihren Saugnäpfen an der Blutgefäßwand verlieren. Außerdem schädigt es das Tegument, so dass die Maskierung mit Wirtsantigenen unwirksam wird. Oberflächenantigene der Schistosomen sind nun dem Immunsystem zugänglich, es kommt zur Initiierung sowohl der humoralen als auch der zellulären Immunantwort (Woolhouse und Hagan 1999). Als deren Folge kommt es zur Ausbildung der protektiven Mechanismen im Sinne einer TH2-Antwort und dem Abtöten weiterer Schistosomen (Hagan *et al.* 1991).



### **1.3 Mikronährstoffe**

Der Begriff Mikronährstoffe fasst Vitamine und Spurenelemente zusammen. Er wird verwandt, da der Körper diese Stoffe nur in kleinen Mengen benötigt, im Gegensatz zu Makronährstoffen wie Kohlenhydrate, Eiweiße und Fette. Mikronährstoffe sind wichtig für die Produktion von Enzymen, Hormonen und anderen Substanzen, die an der Regulierung von Wachstum und Entwicklung sowie an der Funktion des Immunsystems beteiligt sind. Folgende Stoffe gehören zu den Mikronährstoffen: Jod, Eisen, Magnesium, Selen, Zink, Chrom, Kupfer, Mangan, Molybdän und die Vitamine A, C, E, K, D, der Vitamin B-Komplex, Biotin, Folsäure, Beta-Karotin und Omega-3-Fettsäuren.

Der Mangel an Mikronährstoffen ist ein Problem in vielen Entwicklungsländern. Weltweit sind rund zwei Milliarden Menschen betroffen, besonders in den Ländern der subsaharischen Zone (FAO 2002). Neben Frauen im geburtsfähigen Alter sind Kinder am anfälligsten für die Unterversorgung mit Mikronährstoffen. Bei Kindern ist der erhöhte Bedarf dieser Substanzen auf den Verbrauch während Wachstum und Entwicklung zurückzuführen. Allein die Anzahl der Kinder, die an Vitamin A-Mangel leiden, wird auf über 100 Millionen geschätzt (UNICEF 2004). Bei ungefähr 30 % bis 50 % der in der subsaharischen Zone Afrikas lebenden Schulkinder besteht eine Eisenmangelanämie (UNICEF 1998). In Tansania schätzt man, dass etwa 25 % der Bevölkerung an Jodmangel leidet, verbunden mit Gesundheitsproblemen wie Struma, Entwicklungsverzögerung, mentale Retardierung oder Kretinismus, und ungefähr 24 % aller Kinder des Landes unter fünf Jahren von Vitamin A-Mangel betroffen sind. (UNICEF 2002).

Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass der Mangel an bestimmten Mikronährstoffen zu einer gestörten Funktion des Immunsystems führt. Kinder mit einem Vitamin A-Mangel erkranken häufiger und schwerer an Infektionen des gastrointestinalen Traktes und der Lunge (Bloem *et al.* 1990; Underwood 1996). Kinder mit einem angeborenen Kupfer-Mangel (Menckes disease) leiden überdurchschnittlich oft an schweren Infektionen (Failla und Hopkins 1998; Percival *et al.* 1998). Schon ein geringer Biotinmangel kann die Anfälligkeit für bakterielle Infektionen und Pilzinfektionen erhöhen (Baumgartner und Sourmala 1999). Patienten mit Vitamin B6-Mangel weisen eine erniedrigte Anzahl an Lymphozyten auf (Meydani *et al.* 1991), durch eine Vitamin B6-Supplementierung steigen die Lymphozytenzahlen wieder an (Talbot *et al.* 1987).

Weiterhin kann der isolierte Mangel eines der Mikronährstoffe den Metabolismus anderer Mikronährstoffe beeinflussen. So ist zum Beispiel bei Zinkmangel der Vitamin A-Transport gestört (Smith *et al.* 1976). Die Therapie der Eisenmangelanämie durch eine Eisensubstitution kann die Entwicklung eines Vitamin E-Mangels begünstigen (The Linus Pauling Institute 2003a). Dagegen ist Vitamin C durch seine hohe antioxidative Potenz auch gleichzeitig Regenerator für andere Antioxidanzien, wie zum Beispiel Vitamin E (Carr 1999).

Inwieweit ein latenter Mikronährstoffmangel die Immunfunktionen des Menschen tatsächlich beeinträchtigt, ist derzeit noch Gegenstand der Forschung und kann noch nicht als befriedigend geklärt bezeichnet werden.

Nachfolgend werden in tabellarischer Form die Ergebnisse einiger Studien zu den Funktionen und Folgen isolierter Mangelzustände ausgewählter Mikronährstoffe dargestellt (Tab. 1.1 und Tab. 1.2):

**Tabelle 1.1:** Immunologische Funktionen von Mikronährstoffen

Stoff	Funktion	Quelle
<b>Vitamin A</b>	Aufrechterhaltung der Barrierefunktion der Haut	Koski und Scott 2001
	Essentiell für die Lymphopoese, für die Zytokinproduktion, die Produktion von Antikörpern, die Funktion von neutrophilen Granulozyten, von NK-Zellen, Monozyten und Makrophagen, T-Lymphozyten und B-Lymphozyten	Semba 1999
<b>Vitamin B5 (Panthotensäure)</b>	Aufrechterhaltung der Barrierefunktion der Haut	Weinmann und Hermann 1999
<b>Vitamin D3 (Calcitriol)</b>	Stimulation des Shifts von TH1- zu TH2-Antwort (in Konzentrationen, die den Haushalt von Kalzium und Phosphat nicht beeinflussen)	Muller <i>et al.</i> 1991 Rook <i>et al.</i> 1994
<b>Selen</b>	Regulation von Zytokin IL-2	Roy <i>et al.</i> 1993
<b>Zink</b>	Wichtiger Faktor für Wachstum und Differenzierung aller Zellen, einschließlich der Immunzellen	Hambidge 2000

**Tabelle 1.2:** Veränderungen von immunologischen Funktionen als Folge eines Mikronährstoffmangel

Stoff	Folgen eines experimentellen Mangels	Quelle
<b>Vitamin E</b>	Eingeschränkte B- und T-Zell-Funktion	Moriguchi und Muraga 2000
	Phagozytische Funktion von Neutrophilen vermindert	Bendich 1990
<b>Eisen</b>	Verminderung der zytolytischen Aktivität der natürlichen Killer (NK)- Zellen	Dhur <i>et al.</i> 1990
	Verzögerte Entwicklung der zellvermittelten Immunität	Kochanowski und Sherman 1985
	Eingeschränkte Differenzierung und Proliferation von T-Lymphozyten	Spear und Sherman 1992
	Verminderte Erzeugung reaktiver Sauerstoffprodukte von Eisen-abhängigen Enzymen	Dallman 1986
	Reduktion der Zytokin-Produktion	Beard 2001
<b>Kupfer</b>	Verminderte Anzahl und Aktivierung neutrophiler Granulozyten	Erickson <i>et al.</i> 2000
<b>Selen</b>	Verminderte Anzahl aller Lymphozyten	Roy <i>et al.</i> 1993
	Eingeschränkte T-Zell- Antwort	Taylor 1995
	Eingeschränkte Phagozytenfunktion	
	Verminderte Zytotoxizität durch eine Einschränkung der Gluthationperoxidase	Look <i>et al.</i> 1997
<b>Zink</b>	Ungleichgewicht zwischen TH1 und TH2- Funktionen	Prasad 2000
	Eingeschränkte Funktion der Plasmazellen und der NK-Zellen	Erickson <i>et al.</i> 2000

Wie die in Tabelle 1.1 und Tabelle 1.2 aufgeführten Beispiele zeigen, sind bei experimentell erzeugtem Mangel immunologische Fehlfunktionen bzw. Defizite nachgewiesen worden, die theoretisch auch die gegen Schistosomen gerichteten Abwehrmechanismen beeinflussen können. Beispielsweise kann sowohl die Funktion von T-Lymphozyten und die der antikörperproduzierenden B-Lymphozyten betroffen sein, als auch die Entwicklung der Effektorzellen der antikörperabhängigen Zytotoxizität: Eosinophile, Neutrophile und Makrophagen. Des Weiteren kann die Generierung zytotoxischer Substanzen und reaktiver Sauerstoffmetabolite oder die Zytokinproduktion eingeschränkt sein, die wichtig für die Stimulation der Entwicklung der Immunzellen sind.

## 2 Problem- und Fragestellung

Die Heilungserfolge der Blasenbilharziose nach der Behandlung mit Praziquantel unterscheiden sich in Abhängigkeit von der epidemiologischen Situation erheblich: Heilungsraten zwischen 60 % und 80 % sind beschrieben worden (Wilkins *et al.* 1987; Squires 2000; Harder 2002; van den Biggelaar *et al.* 2002). Darüber hinaus müssen wirtseigene Faktoren in Betracht gezogen werden, die einen Heilungserfolg beeinflussen können. Voraussetzung für die Wirksamkeit von Praziquantel ist die Funktionsfähigkeit sowohl des humoralen als auch des zellulären Immunsystems (Doenhoff *et al.* 1979; Brindley und Sher 1987).

Mikronährstoffe sind als Bausteine vieler Enzyme für die verschiedenen Stufen der Immunantwort unentbehrlich und als Antioxidanzien von essentieller Bedeutung für die Funktionsfähigkeit des Immunsystems. Weltweit sind rund zwei Milliarden Menschen vom Mangel an Mikronährstoffen betroffen, besonders in afrikanischen Ländern der subsaharischen Zone (FAO 2002). Die Untersuchung des Einflusses ausgewählter Mikronährstoffe auf das Immunsystem war Gegenstand vieler Studien mit zum Teil kontroversen Ergebnissen (Schlesinger *et al.* 1993; Erickson 2000). Neuere Studien legen nahe, dass nur durch das Zusammenwirken der einzelnen Bausteine eine positive Wirkung erzielt werden kann (Allen *et al.* 2000; Ekvall *et al.* 2000; Wieringa *et al.* 2003), die Auswirkungen eines Mikronährstoffpräparates auf die Immunabwehr bei Kindern mit parasitären Infektionen wurden bisher noch nicht untersucht.

Zentrale Fragestellung dieser Arbeit ist es zu klären, inwiefern eine ausgewogene Mikronährstoffergänzung in einem endemischen Bilharziosegebiet in Ostafrika einen Einfluss auf den Heilungserfolg der Therapie der Blasenbilharziose hat. Der Behandlungserfolg von Praziquantel in der Standarddosierung mit und ohne Zugabe von Mikronährstoffen wurde bei Schulkindern mit einer schweren Blasenbilharziose untersucht. Schulkinder sind die am häufigsten und schwersten infizierte Bevölkerungsgruppe, zudem sind in dieser Gruppe aufgrund des erhöhten Bedarfs an Mikronährstoffen während der Wachstumsphase am ehesten Nährstoffdefizite zu erwarten.

Es sollten zwei Fragen beantwortet werden:

1. Kann man einen Einfluss einer Mikronährstoffsupplementierung auf die Effektivität der Behandlung der Blasenbilharziose mit Praziquantel nachweisen?
2. Hat eine Mikronährstoffsupplementierung Einfluss auf die Reinfektionsrate der Blasenbilharziose nach Behandlung mit Praziquantel?

## **3 Material und Methoden**

### ***3.1 Studienort***

#### **3.1.1 Das Studienland: Tansania**

Tansania ist eine demokratisch regierte Republik an der Ostküste Afrikas, die in der subsaharischen Zone liegt. Tansania grenzt im Osten an den Indischen Ozean, im Norden an Kenia und Uganda, im Westen an Ruanda, Burundi, Demokratische Republik Kongo und Sambia und im Süden an Malawi und Mosambik. Seine vollständige Unabhängigkeit erlangte das Land 1962. Durch die Vereinigung des Festlandes (dem ehemaligen Tanganjika) und der Insel Sansibar entstand 1964 die Vereinigte Republik Tansania, die 930 700 km<sup>2</sup> umfasst.

Die offizielle Hauptstadt ist Dodoma, aber das Handelszentrum ist Dar es Salaam. In den Küstenregionen ist das Klima warm und feucht mit Durchschnittstemperaturen von 22 bis 30°C, im Hochland herrschen recht gleichmäßige Temperaturen von 23 bis 24°C.

Kiswahili ist die offizielle Landessprache. Die Bevölkerung setzt sich aus 129 registrierten Bantustämmen zusammen. Die bedeutendsten sind die Sukuma und die Nyamwezi. Anhänger des Islam, des Christentums und des Hinduismus leben friedlich nebeneinander.

Tansania ist eines der ärmsten Länder der Welt (World Bank 2003). Die Gesamtbevölkerung von rund 35 Millionen lebt zu 76 % auf dem Land und zu 24 % in der Stadt (CIA 2002; World Bank 2003).

#### **Gesundheitssituation**

In den Städten haben 97 % der Bevölkerung Zugang zu Sanitäranlagen, in den ländlichen Gegenden dagegen nur 86 %. Während in den urbanen Gebieten für 80 % der Bevölkerung Trinkwasser verfügbar ist, ist das auf dem Land nur für 42 % möglich (WHO 2000).

Nach Schätzungen der Weltbank betrug die Lebenserwartung im Jahr 2001 43,7 Jahre bei der Geburt und ist damit gegenüber beispielsweise 1997 um mehr als vier Jahre gesunken (World Bank 2003).

Infektionskrankheiten stellen das Hauptgesundheitsproblem dar. Malaria, akute respiratorische Infektionen und Durchfallerkrankungen sind die häufigsten Todesursachen der

5- bis 14-jährigen (TDHS 2002). Außerdem sind Haut- und Augeninfektionen sowie intestinale Helminthen, aber auch Geschlechtskrankheiten wie Syphilis und HIV-Infektionen verbreitet (Grosskurth *et al.* 1995). Ein Projekt im Gebiet von Dar es Salaam und Morogoro machte die HIV-Infektion als Haupttodesursache der 15- bis 49-jährigen und als Hauptgesundheitsproblem im Zusammenhang mit Tuberkulose aus (AMMP 1997).

Schistosomiasis ist in allen Distrikten von Tansania endemisch (Doumenge *et al.* 1987). Aus Studien geht hervor, dass an durchschnittlich 40 % der Grundschulen die Prävalenz der Bilharziose 50 % übersteigt (Brooker *et al.* 2001). *S. haematobium*-endemische Gebiete sind vor allem im Hinterland des Viktoriasees und an der Küste des Indischen Ozeans zu finden. *S. mansoni* endemische Gebiete kommen überall im Land vor, jedoch lokal beschränkt bis auf ein ausgedehntes Gebiet an den Ufern des Viktoriasees (Rugemalila 1991).

### 3.1.2 Das Studiengebiet: Misungwi-Distrikt

Diese Studie wurde an zehn Grundschulen des im südlichen Teil der Mwanza-Region befindlichen Misungwi-Distrikts durchgeführt (Abb. 3.1 und 3.2). Das zwischen 2°38' bis 2°42' südlicher Breite und 32°54' bis 33°04' östlicher Länge liegende Gebiet umfasst 2553 km<sup>2</sup>, wovon 175 km<sup>2</sup> im nördlichen Teil vom Viktoriasee bedeckt sind.

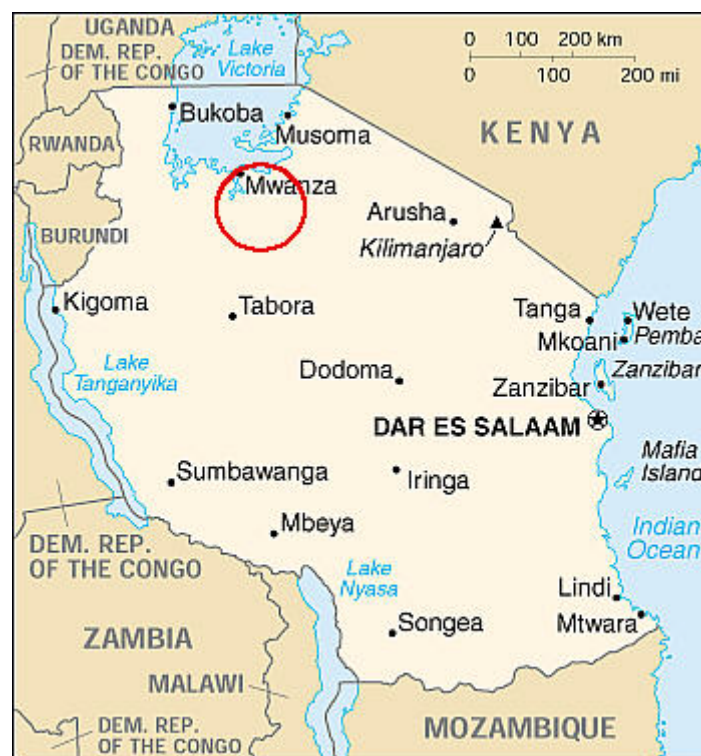
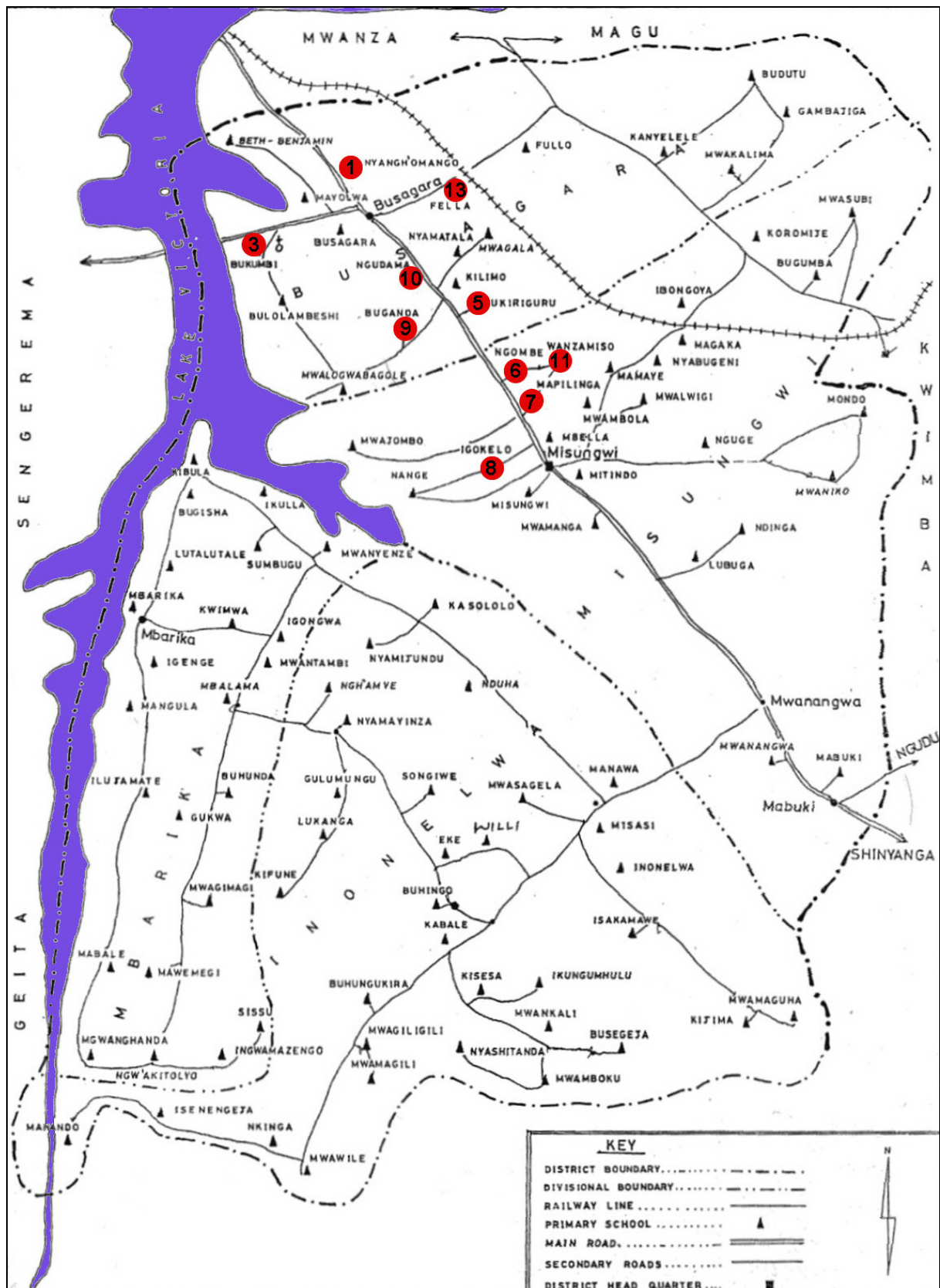


Abbildung 3.1: Lage des Misungwi - Distriktes innerhalb Tansanias (CIA 2002)



**Abbildung 3.2:** Misungwi Distrikt (Medical Institute for Medical Research Mwanza)

Dörfer der untersuchten Schulen:

1: Nyangh'omango; 3: Bukumbi; 5: Ukiriguru; 6: Ng'ombe; 7: Mapilinga  
8: Igokelo; 9: Buganda; 10: Ngudama; 11: Wanzamiso; 13: Fella



### Demografie<sup>1</sup>

Die Bevölkerung im Misungwi-Distrikt zählte 1999 rund 260 000 Menschen bei einer Bevölkerungsdichte von 99 Personen pro km<sup>2</sup>. Davon gehören 90 % der ethnischen Gruppe der Sukuma an. Es leben durchschnittlich acht Personen in einem Haushalt. Bei einem Bevölkerungswachstum von 2,7 % pro Jahr sind 46 % der Bevölkerung Kinder von null bis 14 Jahre, 41 % sind 15- bis 44-jährig und 13 % der Bevölkerung sind 45 Jahre und älter (Kamala *et al.* 2001).

### Ernährung und Einkommen<sup>1</sup>

Die Hauptnahrungsmittel und –anbauprodukte sind Mais, Reis, Sorghum und Kartoffeln. Das Hauptexportprodukt ist Baumwolle. Zum Einkommen tragen außerdem die Rinderzucht und der Fischfang bei.

### Gesundheitssystem<sup>1</sup>

Das Gesundheitssystem in Tansania besitzt, wie in den meisten zentralafrikanischen Ländern, einen hierarchischen Aufbau. Das Misungwi-Distrikt verfügt über 31 Gesundheitseinrichtungen und eine größere Gesundheitsstation, in der Patienten auch stationär aufgenommen werden können. Komplizierte Fälle, die auf dieser Ebene nicht behandelt werden können, werden an das Distriktkrankenhaus überwiesen. Das Gesundheitssystem wird durch staatliche Gelder subventioniert, eine Aufnahmegebühr, durchzuführende Diagnostik und Medikamente müssen jedoch von den Patienten selbst getragen werden. Ein Problem stellt auch die Erreichbarkeit der Gesundheitszentren dar: öffentliche Transportmittel verkehren nur auf der Verbindungsstrasse zwischen Mwanza und Tabora. Die Hauptansprechpartner für gesundheitliche- oder geburtshilfliche Fragen sind wahrscheinlich die sogenannten Traditionellen Heiler, welche allerdings keine medizinische Ausbildung besitzen.

### Geografie und Bilharziosesituation<sup>1</sup>

Das Distrikt ist 1000 bis 1500 m über dem Meeresspiegel gelegen. Das ganze Gebiet ist semiarid, die natürliche Vegetation besteht überwiegend aus buschigem Grasland. Die vier saisonalen Flüsse Magogo, Mwame, Nyashi und Mwangiligili fließen in den Viktoriasee. Die Region ist durch ein bimodales jedoch wechselhaftes und unzuverlässiges Regenmuster gekennzeichnet. Die Regenzeit erstreckt sich von Mitte November bis Mai mit einer

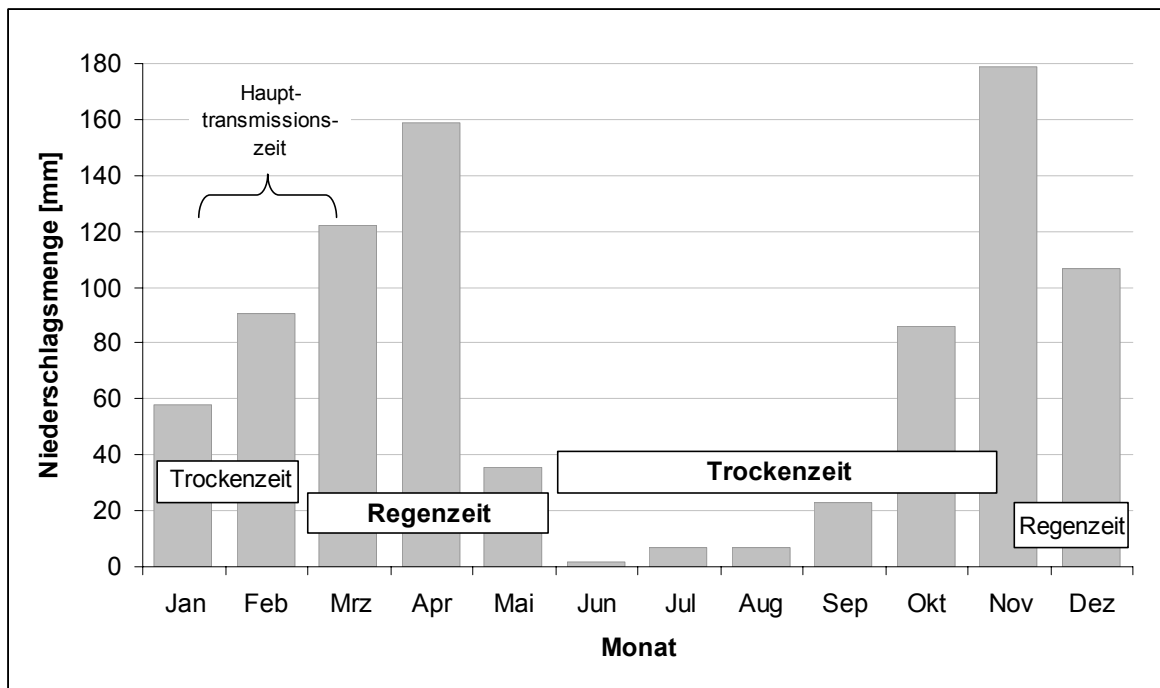
---

<sup>1</sup> Alle Angaben ohne angegebene Referenz stammen vom Missungwi District Council

Unterbrechung im Januar und Februar, der kurzen warmen Trockenzeit. Der meiste Regen fällt dabei in den Monaten März und April. Zwischen Juni bis Mitte November herrscht die lange kühle Trockenzeit. Der jährliche Niederschlag in der Region beträgt 600 bis 1000 mm (Abb. 3.3).

Seit langem ist diese Region als Endemiegebiet der Blasenbilharziose bekannt (Webbe 1962; Baalawy und Moya 1970). Webbe (1962) machte hier als Zwischenwirt die Süßwasserschnecke *Bulinus nasutus* aus. Jüngere Untersuchungen konnten dies bestätigen (Lwambo 1988). *Bulinus nasutus* ist an die bimodalen Regenfälle der Region hoch angepasst. Diese Schnecke bevorzugt temporäre Wasserspeicher, die sich während der Regenzeit in natürlichen Senken oder in von Menschen angelegten Wasserspeichern ubiquitär bilden. In der langen Trockenzeit Juni bis November trocknen diese Wasserstellen langsam aus, in der kurzen Januar und Februar jedoch nicht (Abb. 8.7).

Die Population der Süßwasserschnecken und gleichzeitig deren Infektionsraten mit Zerkarien ist am Ende der kurzen Trockenzeit am größten, wenn die durchschnittlichen Monatstemperaturen gestiegen und genügend Schneckenhabitate vorhanden sind. Gleichzeitig ist auch der Wasserkontakt des Menschen aufgrund der gefüllten Wasserstellen und den heißen Temperaturen sehr hoch. Zu dieser Zeit wird auch die höchste Transmission angenommen (Lwambo 1988). Zwölf Wochen beträgt die Präpatenzzeit bei *S. haematobium* (Molyneux 1995), die meisten Neuinfektionen könnten demnach in den Monaten April und Mai beobachtet werden.



**Abbildung 3.3:** Mittlere Niederschlagsmenge im Misungwi-Distrikt (Webbe 1962; Baalawy und Moyo 1970; Lwambo 1988)

## 3.2 Methodik

### 3.2.1 Studientyp

Die Studie war als randomisierte Interventionsstudie angelegt. Dazu wurden die Teilnehmer, die den Studienanforderungen entsprachen, in zwei Gruppen aufgeteilt: Kontrollgruppe und Interventionsgruppe erhielten die Standardbehandlung mit Praziquantel (40 mg/kg Körpergewicht), die Interventionsgruppe erhielt vor der Behandlung mit Praziquantel eine kommerziell erhältliche Zubereitung von Mikronährstoffen (Orthoimmun von Orthomol Ltd., Langenfeld, Deutschland).

Das effektivste Verfahren zur vollständigen Erfassung von Kindern im gesuchten Altersabschnitt von acht bis 14 Jahren in einem begrenzten Gebiet ist die Reihenuntersuchung in Grundschulen (Chitsulo *et al.* 1995; Partnership for Child Development 1999). Daher ging der Interventionsstudie eine Querschnittsstudie voraus, um an den ausgewählten Schulen die Prävalenz der Blasenbilharziose zu ermitteln.

### 3.2.2 Untersuchungsparameter

Um die Frage nach dem Einfluss der Mikronährstoffe auf die Infektion der Kinder mit Blasenbilharziose zu klären, wurden zu den Untersuchungszeitpunkten sowohl Prävalenz als auch Infektionsstärke untersucht.

#### 1. Prävalenz

Die *Prävalenz* ist der prozentuale Anteil der infizierten Kinder an der untersuchten Population. Dabei galten die Kinder als infiziert, wenn mindestens ein Ei an den drei Untersuchungstagen in der Urinprobe nachgewiesen wurde.

$$\text{Prävalenz} = \frac{\text{Anzahl infizierter Kinder}}{\text{Anzahl untersuchter Kinder}} \times 100$$

#### 2. Infektionsstärke

Die *Infektionsstärke* gibt die Schwere der Infektion an. Dabei wird die Anzahl der ausgeschiedenen Eier in einem Urinvolumen von 10 ml bestimmt. Da diese Anzahl intraindividuell stark schwanken kann, ist sie nur als semiquantitatives Maß zu betrachten. Um trotzdem quantitative Aussagen machen zu können, wurde je eine Probe an drei aufeinander folgenden Tagen abgenommen und davon jeweils 10 ml untersucht und die Ergebnisse gemittelt (Feldmeier 1982; Sturrock 2001).

Als Maß des Heilungserfolges gibt man nach der Behandlung einer Bilharziose die Heilungsrate und die Reduktion der Eiausscheidung der Nichtgeheilten an.

Dabei ist in diesem Fall die *Heilungsrate* der Anteil der geheilten Kinder an der untersuchten Gruppe in Prozent.

Die *Reduktion der Eiausscheidung* ist der prozentuale Rückgang der Infektionsstärke von der Grunduntersuchung zur ersten Nachuntersuchung.

Für den Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung wurden als Maß für die Reinfektion die Parameter *Prävalenz* und *Infektionsstärke* ebenfalls für die reinfizierten Kinder bestimmt. Dabei galten die Kinder als „reinfiziert“, wenn

1. sie nach der Praziquantelbehandlung im Rahmen der ersten Nachuntersuchung keine *S. haematobium*- Eier ausschieden  
**und**
2. zum Zeitpunkt der zweiten Nachuntersuchung wieder *S. haematobium*-Eier ausschieden.

### Reinfektionsrate

Die Reinfektionsrate ist der Anteil der zum Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung geheilten Kinder, die zur zweiten Nachuntersuchung wieder Eier im Urin ausschieden.

$$\text{Reinfektionsrate} = \frac{\text{Anzahl reinfizierter Kinder}}{\text{Anzahl geheilter Kinder}} \times 100$$

### Reinfektionsstärke

Die Reinfektionsstärke ist definiert als die Infektionsstärke der reinfizierten Kinder.

## **3.2.3 Studienpopulation**

### **3.2.3.1 Einschlusskriterien**

In unsere Studie wurden alle Kinder im Alter von acht bis 14 Jahren eingeschlossen, wenn:

1. mindestens 30 *S. haematobium*- Eier/10 ml Urin nachgewiesen wurden  
**und**
2. keine Behandlung mit Praziquantel oder Mikronährstoffpräparaten in den letzten zwei Jahren stattgefunden hatte  
**und**
3. eine Einverständniserklärung der Eltern zur Teilnahme an der Studie vorlag.  
Das schloss die Einwilligung an der Behandlung, sowie zur Abgabe der Proben ein.

### **3.2.3.2 Festlegung der Studienteilnehmeranzahl**

Die Festlegung der Studienteilnehmerzahl stellte einen Kompromiss zwischen dem wünschenswerten Unterschied, der zwischen der Studien- und Kontrollgruppe im Bezug auf Eiausscheidung und Reinfektionsraten nachgewiesen werden sollte, und den finanziellen und logistischen Ressourcen dar. Um einen Unterschied von 20 % in der Reinfektionsrate und einen Unterschied von 10 Eier/10 ml Urin in der Reinfektionsstärke festzustellen bei einem Signifikanzniveau (p) von 5 % und einer Power von 80 %, sollten in jeder Gruppe 230 Kinder aufgenommen werden. Dabei wurde ein Follow-up-Verlust von 20 % einkalkuliert.

### **3.2.3.3 Auswahl der Studienteilnehmer (Auswahlverfahren)**

Um auf die nötige Anzahl von 460 Probanden zu kommen, wurden Kinder der Klassen zwei bis vier in zehn Grundschulen untersucht (s. Abb. 3.2). Für die Auswahl der Schulen wurden folgende Kriterien angelegt: Die Schulen sollten bei schlechten Wetterverhältnissen erreichbar sein, das heißt in angemessener Entfernung zur Hauptverkehrsstraße zwischen Mwanza und Tabora liegen, und die Mindestschülerzahl in den Klassen zwei bis vier sollte nicht unter 20 Kindern liegen.

Von allen Kindern dieser Klassen wurde eine Urinprobe auf das Vorkommen von *S. haematobium*-Eiern untersucht. Kinder, in deren Urinprobe mindestens 30 Eier/10 ml Urin gefunden wurden, wurden in die Studie aufgenommen und mit Hilfe von Zufallszahlen auf Interventionsgruppe und Kontrollgruppe aufgeteilt.

## **3.2.4 Ablauf**

### **3.2.4.1 Vorbereitung**

Das Projekt wurde von der Ethikkommission der Hauptgeschäftsstelle des National Institute for Medical Research (NIMR) in Dar es Salaam gebilligt. Weiterhin gaben der Regional Educational Officer und der Regional Medical Officer der Mwanza Region ihre Zustimmung.

Vor dem Beginn der Untersuchungen wurden die Schulleiter der Grundschulen über das Projekt informiert. In jeder Schule wurde von dem Schulleiter ein Lehrer als Ansprechpartner für das Untersucherteam bestimmt. Seine Aufgaben bestanden unter anderem darin, eine Schulkonferenz einzuberufen, um die Eltern der Schüler über das Projekt zu informieren. Er

informierte die Schüler vor jedem Untersuchungstermin, um eine hohe Teilnehmerzahl zu garantieren. Des Weiteren war dieser Lehrer für die Verteilung der Mikronährstoffpräparate verantwortlich. In der Schulkonferenz wurden die Eltern über den Ablauf der Studie aufgeklärt, die Behandlung und die einzelnen Untersuchungen wurden erläutert. In einer Liste wurde die Zustimmung der Eltern über die Teilnahme ihrer Kinder notiert.

#### **3.2.4.2 Grunduntersuchung**

Bei allen an der Studie teilnehmenden Probanden wurden die Basisuntersuchungen durchgeführt. Sie umfassten:

- jeweils eine Urinuntersuchung an den drei aufeinanderfolgenden Untersuchungstagen
- eine Stuhluntersuchung (durchgeführt am dritten Untersuchungstag)
- eine Blutuntersuchung (durchgeführt am dritten Untersuchungstag)
- Bestimmung von Größe und Gewicht (durchgeführt am ersten Untersuchungstag)

Aufgrund der von dem tansanischen Team bei vorhergehenden Studien gesammelten Erfahrungen, wurde entschieden, zwei Schulen täglich zu besuchen. In der ersten Schule wurden neben Größen- und Gewichtsmessungen, nur die Urin- und gegebenenfalls die Stuhlproben eingesammelt bzw. die Blutproben entnommen. In der zweiten Schule wurden die Urinproben beider Schulen filtriert und mikroskopiert und gegebenenfalls die Präparate der Stuhl- und Blutproben angefertigt.

Der Weg zwischen den zwei ausgewählten Schulen nahm maximal eine Stunde in Anspruch, eine weitere halbe Stunde musste für den Aufbau der Laborgeräte eingerechnet werden. Die Urinbecher wurden in verschließbaren dunklen Eimern transportiert, um die Verfälschung der Eizählung durch das Schlüpfen der Mirazidien zu minimieren.

#### **3.2.4.3 Intervention**

##### Mikronährstoffgabe

Die Studienteilnehmer der Interventionsgruppe erhielten vor der Behandlung mit Praziquantel vier Wochen lang das Mikronährstoffpräparat. Dieses Präparat, in der Form eines Granulats als Tagesportionen abgepackt (Tab. 3.1), stammte von der Firma Orthomol. Das Granulat wurde in 200 ml Wasser aufgelöst getrunken. Eine für jeweils eine Woche ausreichende Zahl an Tagespäckchen wurde in den Schulen abgegeben. Die Lehrer verteilten diese täglich an die

Schüler der Interventionsgruppe und beaufsichtigten die Einnahme. Die Kinder tranken das aufgelöste Granulat gern, da es gesüßt war und nach Mango schmeckte.

**Tabelle 3.1:** Zusammensetzung einer Tagesportion des Mikronährstoffpräparates

<b>Vitamine</b>		<b>Spurenelemente</b>	
Retinol	750 µg	Selen	50 µg
Vitamin C	950 mg	Eisen	8 mg
Vitamin E	150 mg	Zink	10 mg
Vitamin B1	25 mg	Mangan	2 mg
Vitamin B2	25 mg	Kupfer	500 µg
Vitamin B3 (Niacin)	60 mg	Chrom	30 µg
Vitamin B6	25 mg	Molybdän	60 µg
Vitamin B12	6 µg	Jod	150 µg
Vitamin K1	60 µg		
Vitamin D3	5 µg		
Folsäure	800 µg		
Panthothensäure	18 mg		
Biotin	225 µg		
Beta-Carotin	15 mg		

#### Behandlung mit Praziquantel

Eine Woche nach Abschluss der Mikronährstoffgabe wurden alle Studienteilnehmer mit der Standarddosis von 40 mg Praziquantel/kg Körpergewicht behandelt. Zur Ermittlung der individuellen Dosis, wurden die Kinder direkt vor der Medikamentengabe gewogen. Um den Ablauf schnell und sicher zu gestalten, wurde dafür eine Liste erstellt, in der die zu verabreichende Anzahl der Tabletten notiert war, die dem Gewicht (auf 5 kg gerundet) entsprach. Das Praziquantel (Biltricide<sup>®</sup>) stammte von der Bayer AG.



#### **3.2.4.4 Verlaufskontrollen**

Zu den Nachuntersuchungen wurden die gleichen Basisuntersuchungen wie zur Grunduntersuchung durchgeführt.

##### Erste Nachuntersuchung

Die erste Nachuntersuchung wurde zwei Wochen nach der Therapie mit Praziquantel durchgeführt, um den Einfluss der Mikronährstoffsupplementierung auf die Heilungsraten zu untersuchen.

##### Zweite Nachuntersuchung

Um einen Einfluss der Mikronährstoffe auf die Reinfektionsraten erkennen zu können, sollten alle Untersuchungen etwa sechs Monate nach der Behandlung, das heißt ab Juni, mit Praziquantel nochmalig durchgeführt werden.

#### **3.2.4.5 Abschließende Behandlung**

Alle Kinder der Schulen, die am letzten Untersuchungstag mit *S. haematobium* infiziert waren, wurden mit der Standarddosis Praziquantel behandelt. Dabei wurde der Urin der Kinder, die nicht an der Studie teilgenommen hatten, makroskopisch auf eine Hämaturie untersucht (Partnership for Child Development 1999). Kinder, in deren Stuhl intestinale Helminthen durch die Kato-Katz-Methode festgestellt worden sind, wurden mit Mebendazol behandelt. Malariainfizierte Kinder wurden an die nächsten Gesundheitsstationen überwiesen.

### 3.2.4.6 Zeitplan

<b>Datum</b>	<b>Ereignis / Durchgeführte Untersuchungen bzw. Handlungen</b>
Juni 1999	<u>Vorstellung des Projektes</u> Genehmigung
Juli 1999	<u>Vorbereitung</u> Kontaktaufnahme mit den Schulen Erstellung von Namenslisten der Klassen 2 bis 4
08.09. - 21.09.1999	<u>Grunduntersuchung</u> Auswahl geeigneter Studienteilnehmer Durchführung der Basisuntersuchungen bei den Kindern mit einer Eiausscheidung $\geq 30$ Eier/10 ml Urin
15.11. - 12.12.1999	<u>Mikronährstoffgabe</u> Einmaliger Besuch pro Woche jeder Schule Verteilung der Mikronährstoffpäckchen an den für die Studie zuständigen Ansprechpartner der jeweiligen Schule
23.12.1999 - 07.01.2000	<u>Behandlung</u> Behandlung aller Studienteilnehmer mit 40 mg Praziquantel/kg Körpergewicht
17.01. - 01.02.2000	<u>erste Nachuntersuchung</u> Basisuntersuchungen
09.10. - 23.10.2000	<u>zweite Nachuntersuchung</u> Basisuntersuchungen
11.10. – 23.10. 2000	<u>abschließende Behandlung</u> Behandlung aller bilharzioseinfizierten Kinder

### 3.2.5 Laboruntersuchungen

Alle verwendeten Färbelösungen stammten von Merck Diagnostica Darmstadt, Deutschland. Das Mikroskopieren führten zwei erfahrene Laborassistenten des NIMR durch.

#### 3.2.5.1 Quantitative Einschätzung der Eiausscheidung im Urin

Urinproben wurden an drei aufeinander folgenden Vormittagen zwischen 11:00 und 13:00 Uhr untersucht. Um die Schwankungen der Eiausscheidung möglichst gering zu halten,

wurden nach der Methode von Doehring und Mitarbeitern (1983) den Kindern vor der Austeilung der Probebecher ein Glas (ungefähr 200 ml) Limonade gegeben (Abb. 8.4). Die quantitative Bestimmung der Eier erfolgte durch die von Feldmeier (1979) etablierten Methode der Filtrierung von 10 ml Urin mit anschließender Färbung der Eier mit Trypanblau.

Der Urin wird durch Schwenken des Urinbechers gemischt. Davon werden 10 ml mit Hilfe einer Spritze gefiltert, auf die ein Filtervorsatz aufgeschraubt ist (Nucleopore Corp., Pleasanton, California USA). Dieser enthält einen Polykarbonatfilter, Porengröße 14 µm. Der Filter wird auf einen Objektträger gebracht, mit 1 %-iger Trypanblaulösung unterschichtet und sofort untersucht. Damit der Filter nicht austrocknet, wird der Objektträger in der Zeit zwischen Filtern und Mikroskopieren in sogenannte „Feuchte Kammern“, das heißt in verschließbare Schalen mit angefeuchtetem Zellstoff gelegt. Das Mikroskopieren erfolgte bei 125-500-facher Vergrößerung (Abb. 8.5). Das Ergebnis wurde als Eier/10 ml Urin angegeben, wobei zwischen vitalen und abgestorbenen Eiern differenziert wurde.

### **3.2.5.2 Stuhlproben**

*S. mansoni*-Eier wurden mittels dem Kato-Katz-Anreicherungsverfahren aus dem Stuhl quantifiziert (Katz und Myurous 1954; Katz, Cháves und Pellegrino 1972).

Dazu wird der Stuhl von großen Partikeln unverdauter Fasern befreit und homogenisiert, indem er durch ein Sieb mit einer Porengröße von 250 µm gestrichen wird. Etwa 50 mg werden mit Hilfe einer Plastischablone und eines Kunststoffapplikators (Vestergaard und Fransen, Kolping, Dänemark) auf einen Objektträger gebracht, der mit der entsprechenden Identitätsnummer versehen ist. Zum Anfärben der Eier legt man einen Zellophanstreifen der in einer Lösung aus 3 %-igem Methylblau in 50 % Glycerin getränkt ist (Vestergaard und Fransen, Kolping, Dänemark) auf die Stuhlprobe. Mit Hilfe eines Pappstreifens wird die Probe durch manuelles Andrücken gepresst. Die Proben wurden später mikroskopisch im Labor des NIMR auf *S. mansoni*-Eier bei einer 125-500-fachen Vergrößerung untersucht.

### 3.2.5.3 Blutproben

Malaria wurde mittels des Standardverfahrens des sogenannten „Dicken Tropfen“ diagnostiziert.

Bei diesem Verfahren wird ein Tropfen frischen Blutes auf einen Objektträger gebracht, sofort verrührt und luftgetrocknet. Anschließend werden die Proben im Labor mit 5 %-iger Giemsa-Lösung etwa 30 Minuten lang gefärbt, die überschüssige Farbe mit Wasser vorsichtig abgespült und die Objektträger nochmalig getrocknet. Die Zählung der Plasmodien erfolgt bei 1250-facher Vergrößerung in Ölimmersion in Bezug zu den Leukozyten (Plasmodien/200 Leukozyten).

### 3.2.6 Körperliche Untersuchung

#### Größe und Gewicht

Bei allen an der Studie teilnehmenden Kindern wurden Größe und Gewicht mit Hilfe einer Personenwaage und einer Meßlatte ermittelt (Abb. 8.6).

Um eine Einschätzung über den Ernährungszustand abzugeben, wurden die Ergebnisse mit Wachstumskurven verglichen und in Perzentilen eingeordnet (Kromeyer-Hauschild *et al.* 2001; Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter 2004). Auch wurde der Body-mass-Index (BMI) bestimmt, der das Verhältnis von Gewicht zu Größe berücksichtigt. Dieser wird wie folgt berechnet:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht [kg]}}{\text{Körpergröße [m}^2\text{]}}$$

### 3.2.7 Datenverarbeitung und Auswertung

#### 3.2.7.1 Datenaufnahme

Für jedes Kind existierte ein Befundbogen, der mit der entsprechenden Identitätsnummer gekennzeichnet war. Alle Proben wurden nach den Abnahmen sofort mit dieser Nummer gekennzeichnet. Jeder festgestellte Wert wurde auf dem Bogen notiert. Für jede Verlaufskontrolle wurde ein neuer Bogen angefertigt, um nicht von den alten Werten beeinflusst zu werden.

### **3.2.7.2 Datenverarbeitung**

Die Daten wurden in Excel-Tabellen eingetragen. Es folgte die stichprobenhafte Überprüfung der Richtigkeit durch eine zweite Person.

### **3.2.7.3 Auswertung / statistische Methoden**

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistik-Software-Paketes SPSS 10.0 für Windows.

Für die statistische Auswertung der Prävalenzen wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet, um einen Unterschied zwischen den Gruppen festzustellen. Lagen über 25 % der erwarteten Häufigkeiten unter fünf, so wurde der Wert für den Exakten Test nach Fischer abgelesen. In den anderen Fällen wurde die Kontinuitätskorrektur nach Yates durchgeführt, da es sich um eine Vierfelder-Tabelle handelt. Um einen Unterschied während der Zeit festzustellen, wurde der McNemar-Test verwendet.

Für die mittlere Infektionsstärke einer Anzahl von Probanden wurde der Median ermittelt. Für die statistische Auswertung der Infektionsstärken wurden nichtparametrische Tests angewandt: der Mann-Whitney-Test um einen Unterschied zwischen den jeweiligen Gruppen und der Wilcoxon-Test, um eine Veränderung über die Zeit festzustellen.

## **3.3 Ethische Aspekte**

Da es sich bei den Probanden um Kinder handelte, wurde die Zustimmung der Eltern nach ausführlicher Erläuterung der Untersuchungsmethoden und Behandlung im Rahmen einer Schulkonferenz eingeholt. Die Einwilligung zur Beteiligung konnte jederzeit ohne Begründung widerrufen werden, ohne dass Nachteile wie zum Beispiel Ausschluss von der Schlussbehandlung zu befürchten waren.

Mit Praziquantel kam ein gut verträgliches Medikament zum Einsatz, welches für die Behandlung der Blasenbilharziose das Mittel der ersten Wahl darstellt und von der WHO (1997) empfohlen wird. Die Nebenwirkungen, die auftreten können, sind im allgemeinen leichter Natur und vorübergehend. Es kann also angenommen werden, dass der Nutzen der Behandlung gegenüber dem Eingriff, den diese Studie bedeutete, überwog.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Untersuchungen in der Ausgangspopulation

#### 4.1.1 Charakterisierung der Ausgangspopulation

Insgesamt wurden 973 Schulkinder der Klassen 2 bis 4 in zehn Grundschulen im Rahmen der Grunduntersuchung einmalig auf *S. haematobium*-Eier untersucht (Tab. 4.1; Abb. 3.2). Es handelte sich um 465 Jungen und 508 Mädchen. Das Durchschnittsalter der untersuchten Kinder war 11,3 Jahre (Wertebereich: 8 bis 19 Jahre). Das Durchschnittsalter der Jungen betrug 11,6 Jahre (Wertebereich: 8 bis 19 Jahre), der Mädchen 11,1 Jahre (Wertebereich: 8 bis 17 Jahre) (Tab. 4.2).

**Tabelle 4.1:** Namen der Grundschulen und Anzahl der dort untersuchten Kinder

Name der Schule	ID der Schule	Anzahl der	Anzahl der	Anzahl der
		untersuchten	untersuchten	untersuchten
		Kinder	Jungen	Mädchen
Nyangh'omango	#1	165	74	91
Bukumbi	#3	157	75	82
Ukiriguru	#5	33	19	14
Ng'ombe	#6	138	75	63
Mapilinga	#7	40	31	9
Igokelo	#8	86	44	42
Buganda	#9	55	21	34
Ngudama	#10	74	32	42
Wanzamiso	#11	108	45	63
Fella	#13	117	49	68
<b>Summe</b>		<b>973</b>	<b>465</b>	<b>508</b>

**Tabelle 4.2:** Anzahl der untersuchten Kinder in den Altersstufen

Alter	Gesamt		Jungen		Mädchen	
	n	[%]	n	[%]	n	[%]
8	45	4,6	12	2,6	33	6,5
9	65	6,7	29	6,2	36	7,1
10	163	16,8	66	14,2	97	19,1
11	242	24,9	111	23,9	131	25,8
12	291	29,9	143	30,8	148	29,1
13	96	9,9	61	13,1	35	6,9
14	32	3,3	20	4,3	12	2,4
15	25	2,6	13	2,8	12	2,4
16	9	0,9	6	1,3	3	0,6
17	4	0,4	3	0,6	1	0,2
19	1	0,1	1	0,2	0	0,0
Gesamt	973	100	465	100	508	100

Aufgrund des kleinen Anteils der über 13-jährigen (7,3 %), werden diese Altersstufen aus statistischen Gründen im Folgenden immer zusammengefasst betrachtet.

**Tabelle 4.2a:** Anzahl der untersuchten Kinder der Altersgruppe der über 13-jährigen

Alter	Gesamt		Jungen		Mädchen	
	n	[%]	n	[%]	n	[%]
>13	71	7,3	43	9,2	28	5,6

#### 4.1.2 Urinuntersuchungen

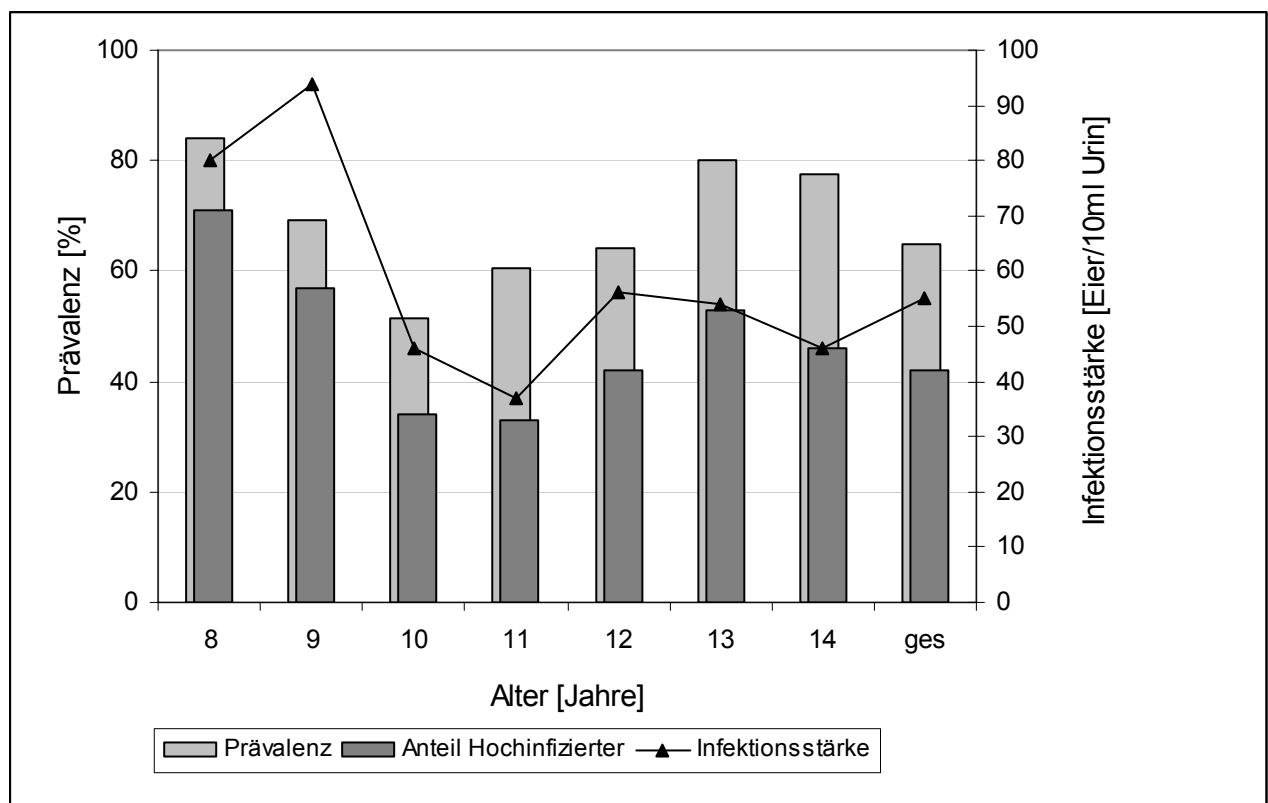
Durch die Urinuntersuchungen wurde eine Prävalenz der Blasenbilharziose von insgesamt 65 % (631 von 973) festgestellt. Die mittlere Infektionsstärke aller untersuchten Kinder der zehn Grundschulen betrug 16 Eier/10 ml Urin. Bei 65 % der Kinder (413 von 631) lag ein Eiausscheidung von 30 Eier/10 ml Urin und höher vor. Diese Kinder wurden als hochinfiziert eingestuft. Die mittlere Eiausscheidung dieser Kinder betrug 55 Eier/10 ml Urin.

#### Besonderheiten der Werte für die Prävalenz und die Infektionsstärke bezüglich des Alters

Die *Prävalenz* der Bilharziose in den Altersstufen 8- und die der 13- und >13-jährigen war mit durchschnittlich 79 % signifikant höher, als die Prävalenz der 9- bis 12-jährigen mit durchschnittlich 61 % ( $p < 0,05$ ) (Abb. 4.1; genaue Werte Tab. 8.1).

Die höchste *Infektionsstärke* fand sich bei den jüngeren Kindern im Alter von 8 und 9 Jahren. Die infizierten Kinder dieser Altersgruppe schieden 85,5 Eier/10 ml Urin im Median aus. Die Altersgruppe der 10-, 11-, 12-, 13- und >13-jährigen schieden 47 Eier/10 ml Urin im Median aus.

Der *Anteil der hochinfizierten Kinder* betrug in der Altersgruppe der 8- und 9-jährigen durchschnittlich 63 % und lag damit höher als bei den Kindern der Altersgruppe von 10 bis >13 Jahren mit durchschnittlich 40 % (Tab. 4.3).



**Abbildung 4.1:** Prävalenz und Infektionsstärke der infizierten Kinder in der Ausgangspopulation



**Tabelle 4.3:** Prävalenz, Anteil Hochinfizierter und Infektionsstärke der 8- bis 9-jährigen gegenüber der 10- bis >13-jährigen

	Altersgruppe		Signifikanz (p-Wert)
	8- bis 9-jährige (n=110)	10- bis >13-jährigen (n=863)	
<b>Prävalenz [%]</b>	75 (n=82)	64 (n=549)	p<0,05
<b>Anteil Hochinfizierter (≥30 Eier/10 ml Urin) [%]</b>	63 (n=69)	40 (n=345)	p<0,05
<b>Infektionsstärke der Infizierten [Eier/10 ml Urin]</b>	85,5	47,0	p<0,05

Vergleicht man die Altersgruppe der 8- bis 9-jährigen mit der Altersgruppe der 10- bis >13-jährigen so sind alle drei Parameter (Prävalenz, Anteil Hochinfizierter und Infektionsstärke) für die Altersgruppe der 8- bis 9-jährigen signifikant höher.

#### Prävalenz und Infektionsstärke der Jungen und Mädchen

Die *Prävalenz* der Blasenbilharziose lag bei den Jungen mit 72 % (335 von 465) signifikant höher als bei den Mädchen mit 58 % (296 von 508) (Tab. 4.4).

Der *Anteil der hochinfizierten Kinder* mit einer Eiausscheidung über 30 Eier/10 ml Urin war bei den Jungen mit 50 % signifikant höher als bei den Mädchen mit 31 %.

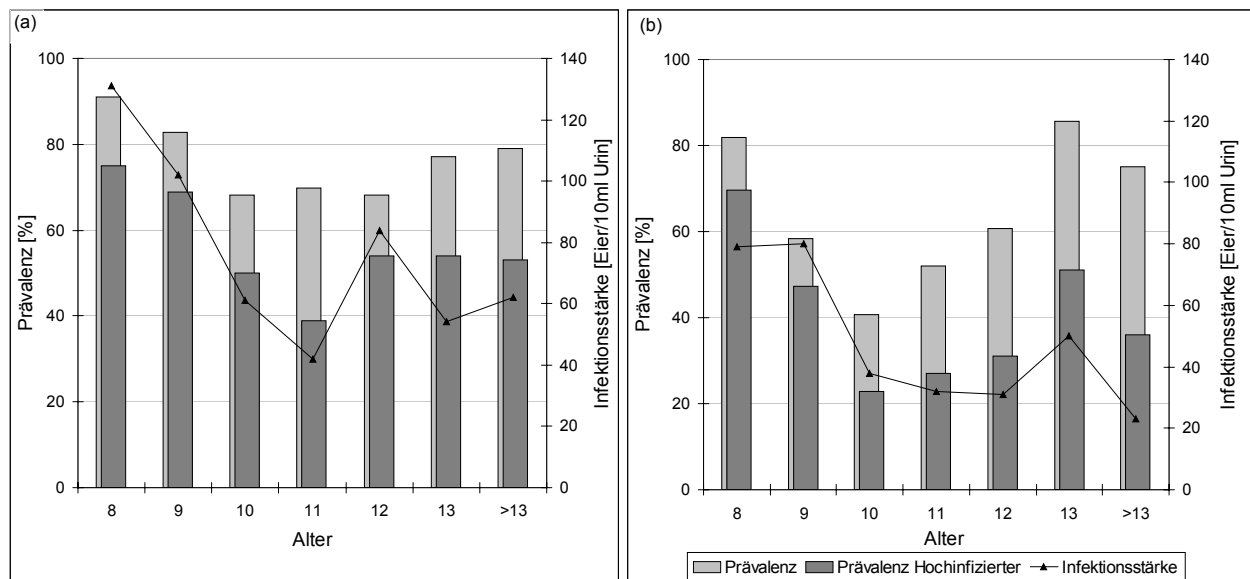
Die *Infektionsstärke* der infizierten Jungen betrug 66 Eier/10 ml Urin und war damit signifikant höher als die der infizierten Mädchen mit 42 Eier/10 ml Urin.

**Tabelle 4.4:** Prävalenz, Anteil hochinfizierter Kinder und Infektionsstärke der infizierten Jungen und Mädchen

	Jungen n=465	Mädchen n=508	p-Wert
<b>Prävalenz [%]</b>	72 (n=335)	58 (n=296)	<0,05
<b>Anteil Hochinfizierter (≥30 Eier/10 ml Urin) [%]</b>	52 (n=242)	34 (n=171)	<0,05
<b>Infektionsstärke der Infizierten [Eier/10 ml Urin]</b>	66	42	<0,05

Analysierte man die Infektionsstärke in den einzelnen Altersstufen, so war die altersspezifische Intensitätskurve bei den Jungen und Mädchen vom Verlauf her ähnlich (Abb. 4.2 a und b). Die Infektionsstärke der 8- bis 9-jährigen war bei beiden Geschlechtern signifikant höher, als der 10- bis >13-jährigen..

Die Infektionsstärke war bei den Mädchen in allen Altersgruppen vergleichsweise niedriger (Abb. 4.3). Signifikante Unterschiede konnten bei den 9-, 10-, 11- und 12-jährigen festgestellt werden. Bei den 8-, 13-, und den >13-jährigen war dieser Unterschied nicht signifikant (Tab. 4.5).



**Abbildung 4.2:** Prävalenz und Infektionsstärke der infizierten Jungen (a) und Mädchen (b) der Ausgangspopulation in den Altersgruppen.

**Tabelle 4.5:** Infektionsstärken der Jungen und Mädchen der Ausgangspopulation in den Altersgruppen

Alter [Jahre]	Infektionsstärke [Eier/10 ml Urin]		Anzahl der untersuchten Kinder gesamt
	Jungen	Mädchen	
8	131	79	45
9*	102	80	61
10*	61	38	163
11*	42	32	242
12*	84	31	291
13	54	50	96
>13	62	31	71

\* signifikanter Unterschied der Infektionsstärke zwischen den Geschlechtern in dieser Altersgruppe mit  $p < 0,05$

### Geografische Unterschiede

Es bestanden deutliche Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit der Blasenbilharziose zwischen den Schulen (Abb. 4.3; Tab.8.2).

In den Schulen #1, #6, #8, #10, #11 und #13 schieden 55 % bis 82 % der Kinder Schistosomeneier im Urin aus. Die Infektionsstärke der infizierten Kinder lag im Durchschnitt bei 36 Eier/10 ml Urin. Der Anteil der Kinder, die als hochinfiziert eingestuft wurden mit einer Eiausscheidung von  $\geq 30$  Eier/10 ml Urin, lag in diesen Schulen durchschnittlich bei 38 %.

Die niedrigste Prävalenz wurde in Bukumbi (Schule #3) mit 24 % festgestellt. Die Infektionsstärke der infizierten Kinder lag dort bei 61 Eier/10 ml Urin. Der Anteil der hochinfizierten Kinder war ebenfalls in Bukumbi mit 15 % am niedrigsten.

Eine Prävalenz der Blasenbilharziose von 100 % war in den Grundschulen in Ukiriguru, Mapilinga und Buganda festzustellen (Schule #5, #7 und #9). Die Infektionsstärke der infizierten Kinder war in diesen drei Schulen mit 111 Eier/10 ml Urin im Median im Vergleich zu den anderen Schulen mit 38 Eier/10 ml Urin am höchsten ( $p < 0,05$ ). Alle Kinder an diesen Schulen hatten eine Eiausscheidung über 30 Eier/10 ml Urin und galten somit als hochinfiziert (Tab. 4.6).

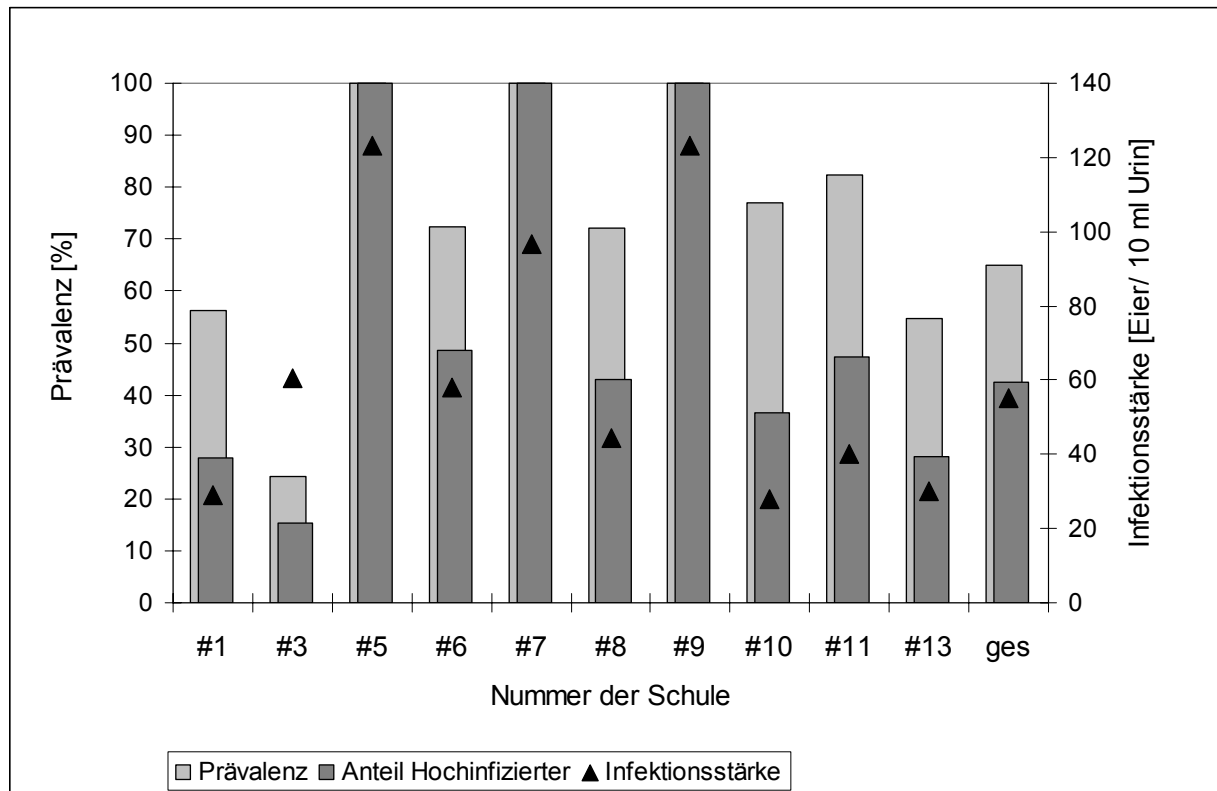
**Tabelle 4.6:** Prävalenz, Anteil hochinfizierter Kinder und Infektionsstärke der infizierten Kinder in Schulen mit einer sehr hohen Infektionsrate ( $>90$  %) gegenüber Schulen mit niedrigerer Infektionsrate als 90 %

	Prävalenz in Schulen		p-Wert
	$\geq 90$ % <sup>1</sup>	$< 90$ % <sup>2</sup>	
<b>Prävalenz [%]</b>	100	60	$< 0,05$
<b>Anteil Hochinfizierter (<math>\geq 30</math> Eier/10 ml Urin) [%]</b>	100	34 (57 <sup>3</sup> )	$< 0,05$
<b>Infektionsstärke der Infizierten [Eier/10 ml Urin]</b>	111	38	$< 0,05$

<sup>1</sup> Schulen #5, #7 und #8

<sup>2</sup> Schulen #1, #6, #8, #10, #11, #13 und #3

<sup>3</sup> Anteil Hochinfizierter an der Gruppe der infizierten Kinder



**Abbildung 4.3:** Prävalenz und Infektionsstärke der Ausgangspopulation in den Schulen

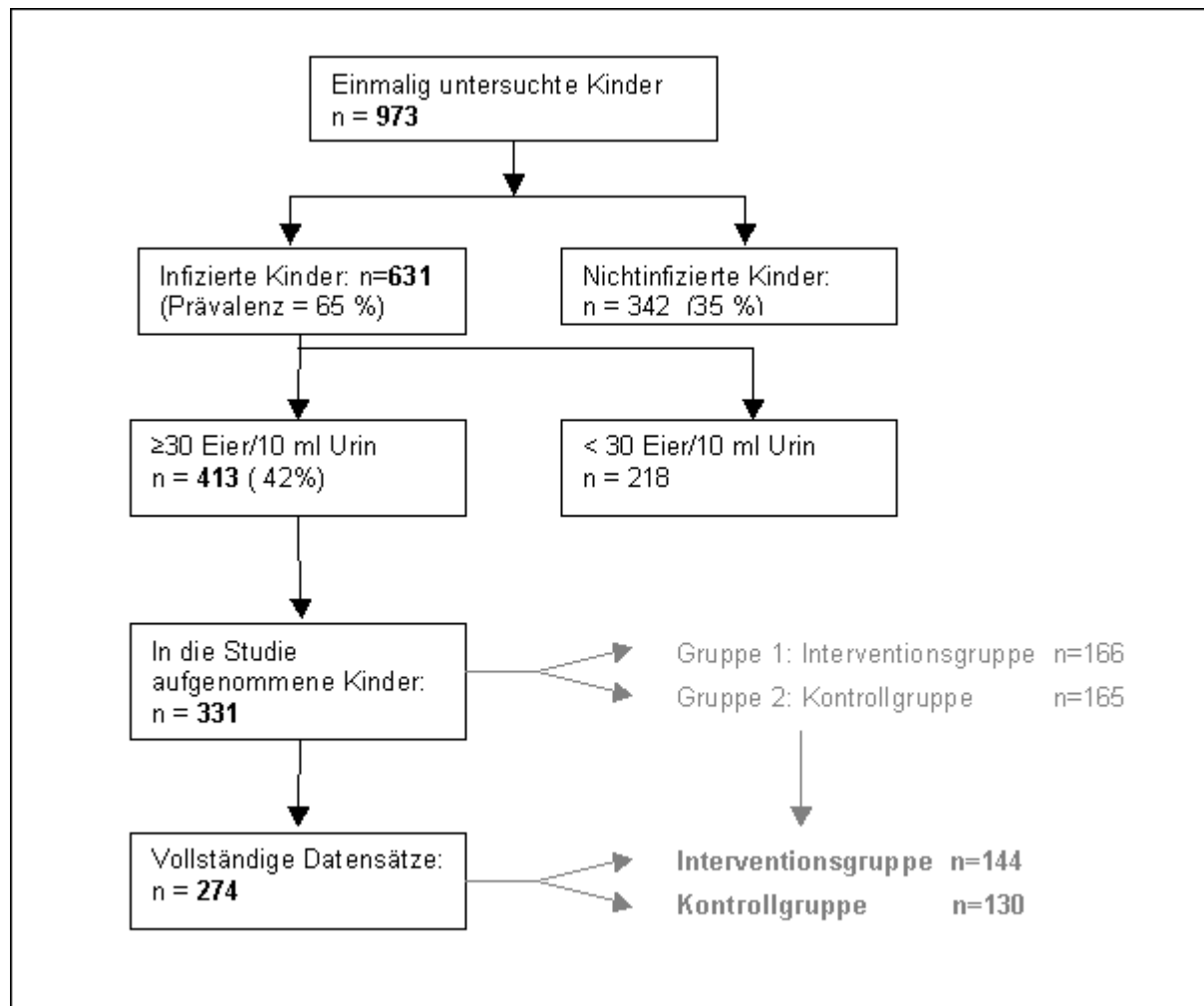
### 4.1.3 Identifizierung der Studienteilnehmer

Einschlusskriterium für die Untersuchungsgruppen war eine Eiausscheidung von  $\geq 30$  Eier/10 ml Urin bei der ersten Urinuntersuchung. 413 (42 %) der in der Ausgangspopulation untersuchten Kinder erfüllten diese Bedingung (Abb. 4.4). Der Urin dieser Kinder wurde an zwei weiteren Tagen auf *S. haematobium*-Eier untersucht. 82 der 413 Kinder (20 %) erschienen nicht zu diesen Untersuchungen, somit lagen von 331 (80 % der hochinfizierten Kinder der Ausgangspopulation) drei Urinuntersuchungen vor. Diese Kinder wurden nach dem Zufallsprinzip den beiden Untersuchungsgruppen zugeteilt (Listenrandomisierung).

Kinder der Interventionsgruppe (n=166) erhielten das Mikronährstoffpräparat vor der Gabe von Praziquantel, während die Kontrollgruppe (n=165) nur Praziquantel erhielt.

Da die Jungen höher infiziert waren als die Mädchen wurden dementsprechend 35 % der Jungen aufgenommen (165 von 465) während bei den Mädchen nur 22 % (111 von 508) in die Studiengruppe eingeschlossen wurden. Daraus resultiert ein 1,5mal höherer Anteil Jungen als Mädchen an der Anzahl der Studienteilnehmer.

Schließlich lagen für die Auswertung 274 vollständige Datensätze von insgesamt 331 Kindern vor. Ursache für den Follow-up Verlust von 17 % war die Abwesenheit während der Behandlung mit Praziquantel (n=17) oder einer Nachuntersuchung (n=30).



**Abbildung 4.4:** Auswahlverfahren für die Studienteilnehmer

## 4.2 Untersuchungen der Studiengruppen

### 4.2.1 Charakterisierung der Studienteilnehmer

Der Interventionsgruppe waren ursprünglich 166 Kinder zugeteilt, der Kontrollgruppe 165. Die Verluste während der Nachuntersuchungen waren in der Kontrollgruppe höher, so dass die Daten von 144 Kindern der Interventionsgruppe (Follow-up-Verlust von 13 %) und 130 Kindern der Kontrollgruppe (Follow-up-Verlust von 21 %) auswertbar waren. Das Verhältnis von Interventionsgruppe zu Kontrollgruppe betrug 1,1 zu 1,0, was keinen signifikanten Unterschied ausmachte ( $p>0,05$ ).

Die beiden Gruppen waren zu etwa gleichen Anteilen in den Altersstufen vertreten. Es wurden keine altersabhängigen statistischen Unterschiede gefunden. Der hohe Anteil der Jungen in der Altersgruppe der 12-jährigen war sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe zu finden (kein signifikanter Unterschied mit  $p>0,05$ ) (Abb. 4.5; Tab. 8.3). Die beiden Gruppen waren zu etwa gleichen Teilen auf die Schulen verteilt. Das Verhältnis Interventionsgruppe zu Kontrollgruppe reichte von 0,9 (Schule #5 und #7) bis 2,5 (Schule #10) ( $p>0,05$ ) (Tab.8.4).

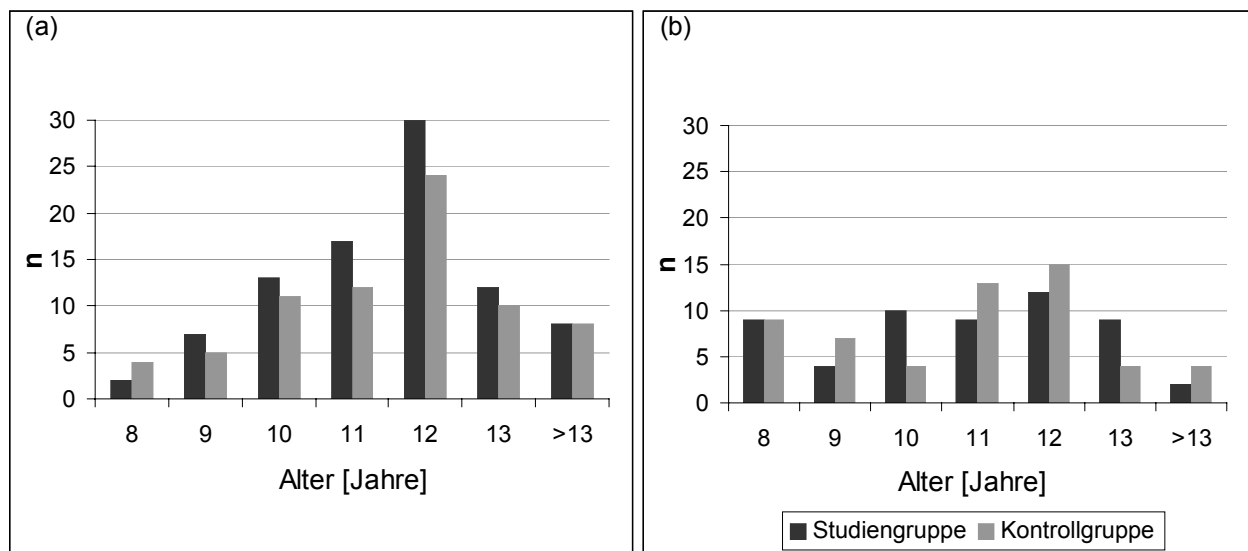


Abbildung 4.5: Altersverteilung der Jungen (a) und Mädchen (b)

Das Durchschnittsalter der Kinder war 11,3 Jahre (Wertebereich: 8 bis 19 Jahre), wobei nur 4,4 % älter waren als 14 Jahre. 95,6 % der Kinder waren zwischen 8 und 14 Jahren alt (Tab. 4.7). In den Berechnungen werden die >13-jährigen (8 % der Kinder) immer gemeinsam betrachtet.

Das Alter der Interventionsgruppe mit 11,3 Jahren (Wertebereich: 8 bis 19 Jahre; 5,8 % über 13 Jahre) unterschied sich nicht von der Kontrollgruppe mit 11,3 Jahren (Wertebereich: 8 bis 17 Jahre; 10,2 % über 13 Jahre) ( $p > 0,05$ ).

**Tabelle 4.7:** Anzahl der Kinder und deren Altersdurchschnitt in den Untersuchungsgruppen

Parameter	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Gesamt		
Anzahl	144	130
Altersdurchschnitt	11,3	11,3
Jungen		
Anzahl (%)	89 (62)	74 (57)
Altersdurchschnitt	11,3	11,3
Mädchen		
Anzahl (%)	55 (38)	56 (43)
Altersdurchschnitt	10,9	10,9

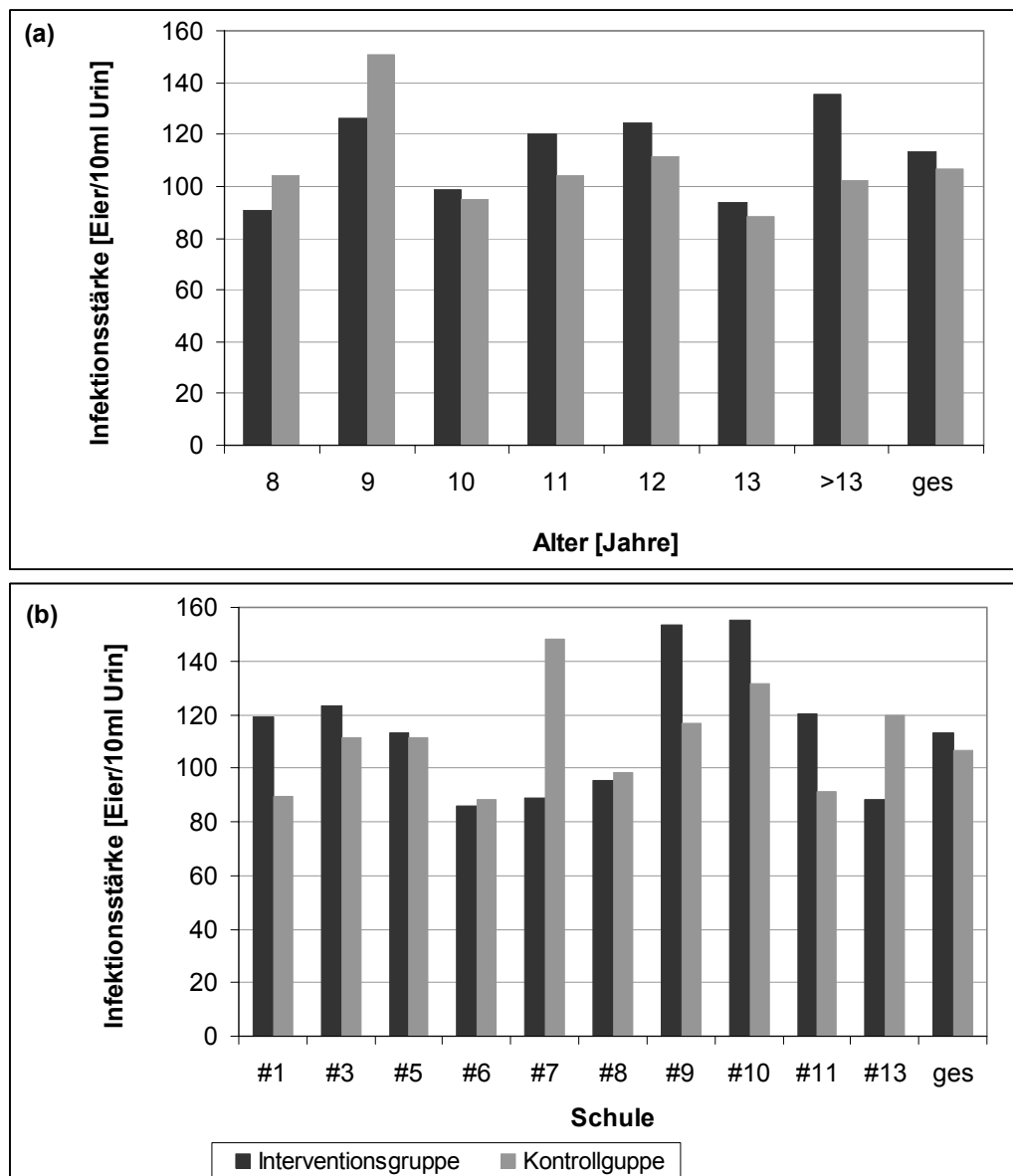
Der Anteil der Jungen an den Untersuchungsgruppen war insgesamt 1,5mal höher als der der Mädchen ( $p < 0,05$ ) (Abb. 8.3). Der Anteil der Jungen an der Interventionsgruppe war 62 %, der Kontrollgruppe 57 % ( $p > 0,05$ ). Demnach betrug der Anteil Mädchen 38 % bzw. 43 % an der Interventions- bzw. an der Kontrollgruppe.

## 4.2.2 Urinuntersuchungen

### 4.2.2.1 Grunduntersuchung

Da nur Kinder in die Studiengruppe aufgenommen wurden, die als hochinfiziert klassifiziert worden waren, betrug die *Prävalenz* der Blasenbilharziose der Interventions- und Kontrollgruppe 100 %. Die *Infektionsstärke* in der Interventionsgruppe mit 113 Eier/10 ml Urin unterschied sich nicht signifikant von der Infektionsstärke der Kontrollgruppe mit 107 Eier/10 ml Urin ( $p > 0,05$ ).

Nach der Auswahl der hochinfizierten Kinder gab es in Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Infektionsstärke (Abb. 4.6 a; Werte in Tab. 8.5). Durch die Selektion unterschied sich auch die mittlere Infektionsstärke der ausgewählten Kinder zwischen den verschiedenen Schulen nicht ( $p>0,05$ ) (Abb. 4.6 b; Werte in Tab. 8.5).



**Abbildung 4.6:** Infektionstärken in den einzelnen Altersgruppen (a) und in den Schulen (b)



#### 4.2.2.2 Erste Nachuntersuchung

Vier Wochen nach der Therapie mit Praziquantel unterschieden sich die *Prävalenzen der Blasenbilharziose* der Gruppen nicht signifikant. In der Interventionsgruppe waren noch 69 von 144 Kindern infiziert (48 %), in der Kontrollgruppe waren 56 von 130 Kindern infiziert (43 %) (Tab. 4.8).

Die *Infektionsstärke* war in der Interventionsgruppe auf 1,0 % (1,3 Eier/10 ml Urin) des Ausgangswertes gefallen, während die Infektionsstärke in der Kontrollgruppe auf 1,9 % (2,0 Eier/10 ml Urin) des Ausgangswertes der Grunduntersuchung gefallen war (Abb. 4.8). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen konnte nicht ermittelt werden.

In der Interventionsgruppe waren noch 51 % der Jungen infiziert mit einer mittleren Infektionsstärke von 1,3 Eier/10 ml Urin und 44 % der Mädchen mit einer mittleren Infektionsstärke von ebenfalls 1,3 Eier/10 ml Urin.

In der Kontrollgruppe waren 47 % der Jungen infiziert mit einer Infektionsstärke von 2,3 Eier/10 ml Urin und 38 % der Mädchen mit einer Infektionsstärke von 1,7 Eier/10 ml Urin (immer  $p > 0,5$ ). Bezüglich der Prävalenz und der Infektionsstärke in den verschiedenen Altersgruppen oder in den Schulen gab es keine signifikanten Unterschiede (Abb. 8.1; Tab. 8.6 bis 8.8).

Die Heilungsrate lag insgesamt bei 55 % mit einer Reduktion der Eisausscheidung der Nichtgeheilten von 99 %. Differenziert man zwischen vitalen und toten Eiern und betrachtet nur die vitalen Eier, so schieden nur 27 % in der Interventionsgruppe und 28 % der Kinder der Kontrollgruppe Eier im Urin aus mit einer Infektionsstärke von 1,7 bzw. 2,0 Eier/10 ml Urin. Das entspricht einer Heilungsrate von insgesamt 73 % bei einer Reduktion der Eiausscheidung der Nichtgeheilten von 98 %. Es ließen sich auch in diesem Fall keine statistischen Unterschiede ausmachen.

#### 4.2.2.3 Zweite Nachuntersuchung

Um einen Einfluss der Supplementierung mit Mikronährstoffen auf die Reinfektionsraten und -stärken feststellen zu können, sollten die Kinder drei Monate nach der Regenzeit nochmalig untersucht werden. Da es im Jahr 2000 in der Hauptregenzeit so wenig regnete, dass sich kaum Wasserspeicher bildeten und somit Reinfektionen wenig wahrscheinlich waren, wurden die Kinder erst zehn Monate nach der Behandlung untersucht.

Die *Prävalenz* war in beiden Gruppen signifikant gefallen ( $p < 0,01$ ), in der Interventionsgruppe von 48 % auf 26 % und in der Kontrollgruppe von 43 % auf 24 % (Tab 4.4). Zwischen den beiden Gruppen gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Die *Infektionsstärke* der infizierten Kinder der Interventionsgruppe betrug 3,3 Eier/10 ml Urin, die Infektionsstärke der infizierten Kinder der Kontrollgruppe betrug 1,7 Eier/10 ml Urin ( $p > 0,05$ ) (Tab 4.4).

In der Interventionsgruppe waren 27 % der Jungen infiziert mit einer mittleren Infektionsstärke von 4,5 Eier/10 ml Urin und 25 % der Mädchen mit einer mittleren Infektionsstärke von 1,3 Eier/10 ml Urin ( $p > 0,05$ ).

In der Kontrollgruppe waren 23 % der Jungen infiziert mit einer Infektionsstärke von 1,7 Eier/10 ml Urin und 25 % der Mädchen mit einer Infektionsstärke von 1,2 Eier/10 ml Urin ( $p > 0,05$ ). Prävalenz und Infektionsstärke der verschiedenen Altersgruppen oder der Schulen unterschieden sich nicht signifikant ( $p > 0,05$ ) (Abb. 8.2, Tab. 8.9 bis 8.11).

**Tabelle 4.8:** Zusammenfassende Tabelle der Ergebnisse der Urinuntersuchungen zu den drei Untersuchungszeitpunkten

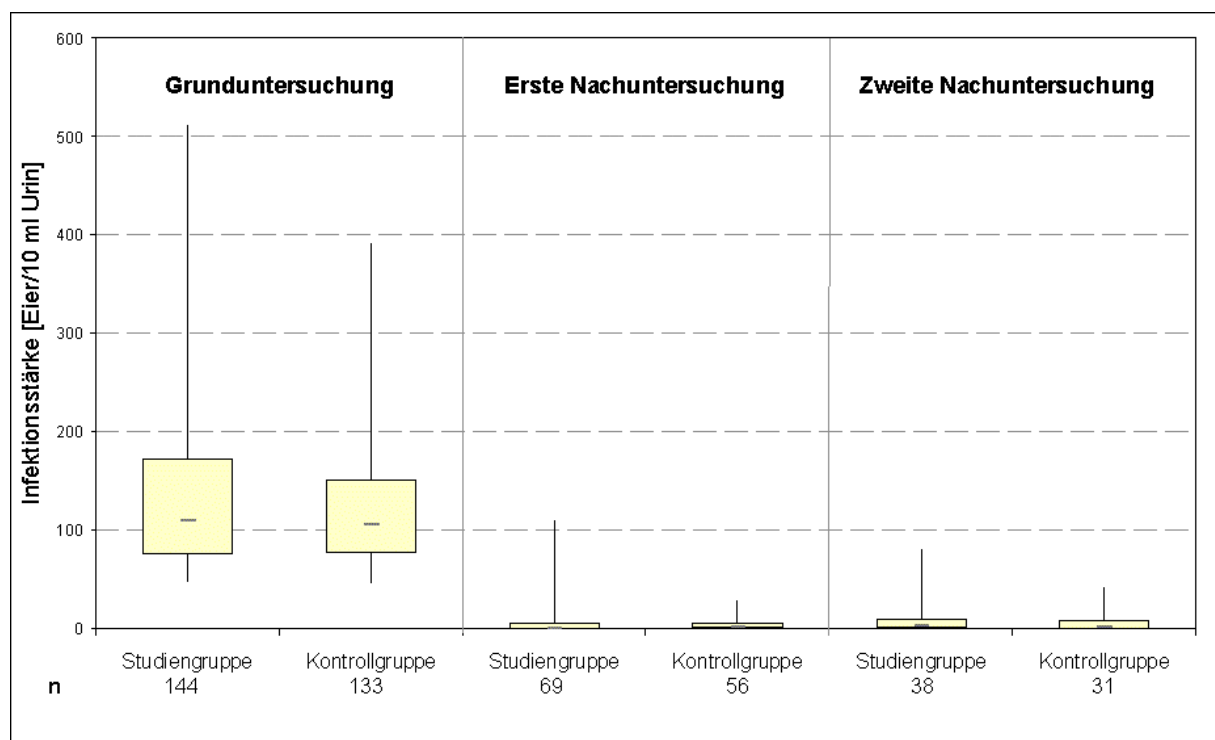
	Prävalenz Grunduntersuchung [%]	Prävalenz 1. Nachuntersuchung [%]	Prävalenz 2. Nachuntersuchung [%]
<b>Interventionsgruppe n=144</b>	100	48	26
<b>Kontrollgruppe n=130</b>	100	43	24
<b>Signifikanz</b>	p>0,05	p>0,05	p>0,05

	Infektionsstärke Grunduntersuchung [Eier/10 ml Urin] <sup>1</sup>	Infektionsstärke 1. Nachuntersuchung [Eier/10 ml Urin] <sup>1</sup>	Infektionsstärke 2. Nachuntersuchung [Eier/10 ml Urin] <sup>1</sup>
<b>Interventionsgruppe</b>	113 ( 75,5 bis 172,3) <sup>2</sup>	1,3 (0,3 bis 4,7) <sup>2</sup>	3,3 (1,0 bis 10,5) <sup>2</sup>
<b>Kontrollgruppe</b>	107 (77,1 bis 151,8) <sup>2</sup>	2,0 (0,6 bis 6,3) <sup>2</sup>	1,7 (0,5 bis 8,0) <sup>2</sup>
<b>Signifikanz</b>	p>0,05	p>0,05	p>0,05

<sup>1</sup>Für die Infektionsstärken sind die Mediane aus der Menge der infizierten Kinder (Eiausscheidung >0) berechnet worden.

<sup>2</sup> Interquartilbereich



**Abbildung 4.7:** Boxplotdiagramm der Infektionsstärke an den drei Untersuchungszeitpunkten  
(n gibt die Anzahl der infizierten Kinder an)

### Reinfektionsrate und -stärke

Von den 62 Kindern, die zum Zeitpunkt der zweiten Nachuntersuchung infiziert waren, handelte es sich bei 32 Kindern um Reinfektionen. Bei diesen Kindern konnte man erneut *S. haematobium*-Eier im Urin nachweisen, nachdem keine Eier während der ersten Nachuntersuchung nachgewiesen wurden.

Das bedeutete eine *Reinfektionsrate* von 11 % in der Interventionsgruppe und 10 % in der Kontrollgruppe ( $p>0,05$ ).

Die mittlere *Infektionsstärke* für die reinfizierten Kinder der Interventionsgruppe betrug 3,3 Eier/10 ml Urin versus 1,3 Eier/10 ml Urin in der Kontrollgruppe (Tab. 4.9). Auch hier ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen ( $p>0,05$ ).

Getrennt nach Geschlechtern ergab sich in der Interventionsgruppe eine Reinfektionsrate von 9 % bei den Jungen mit einer mittleren Infektionsstärke von 3,8 Eier/10 ml Urin und 15 % bei den Mädchen mit einer Infektionsstärke von 2,7 Eier/10 ml Urin. In der Kontrollgruppe waren 8 % der Jungen reinfiziert mit einer Infektionsstärke von 1,2 Eier/10 ml Urin und 13 % der Mädchen waren reinfiziert mit einer Infektionsstärke von 2,3 Eier/10 ml Urin ( $p$  immer  $>0,05$ ).

Die Reinfektionsraten reichten von 0 % in Ngudama (Schule #10) bis 35 % in Igokelo (Schule #8). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen (Tab. 8.14). In den verschiedenen Altersgruppen gab es hinsichtlich der Reinfektionsrate keine signifikanten Unterschiede (Abb. 8.3; Tab. 8.12. und 8.13.).

**Tabelle 4.9:** Infektionsstärken der reinfizierten Kinder

	<b>Anzahl der reinfizierten Kinder (Anteil an der jeweiligen Gruppe)</b>	<b>Mittlere Infektionsstärken der reinfizierten Kinder [Eier/10 ml Urin]</b>
Interventions- gruppe	16 (11 %)	3,3
Kontrollgruppe	13 (10 %)	1,3
insgesamt	29 (11 %)	2,3

### 4.2.3 Stuhluntersuchungen

Um eine Infektion mit *S. mansoni* festzustellen, wurde jeweils am dritten Untersuchungstag eine Stuhlprobe mittels der Kato-Katz-Methode auf ausgeschiedene Eier untersucht.

Zur Grunduntersuchung waren 6,0 % der Kinder der Interventionsgruppe und 5,8 % der Kontrollgruppe ( $p>0,05$ ) mit *S. mansoni* infiziert (Tab. 4.10). Die mittlere Infektionsstärke der infizierten Kinder betrug 15,0 (Wertebereich 10,0 bis 50,0) Eier/g Stuhl in der Interventionsgruppe und 10,0 (Wertebereich 10,0 bis 60,0) Eier/g Stuhl in der Kontrollgruppe ( $p>0,05$ ).

Während der ersten Nachuntersuchung konnten bei keinem der Kinder Eier im Stuhl festgestellt werden.

Während der zweiten Nachuntersuchung waren 2,5 % aller Kinder infiziert (2,2 % in der Interventionsgruppe und 3,3 % in der Kontrollgruppe;  $p>0,05$ ).

Die Infektionsstärken lagen bei diesen Kinder wieder sehr niedrig (maximal 40,0 Eier/g Stuhl). Die mittlere Infektionsstärke der infizierten Kinder betrug in der Interventionsgruppe 30,0 Eier/g Stuhl und in der Kontrollgruppe 20,0 Eier/g Stuhl ( $p>0,05$ ). Keines der Kinder war zu diesem Zeitpunkt gleichzeitig mit *S. haematobium* infiziert.

**Tabelle 4.10:** Anzahl der untersuchten Stuhlproben und der darin gefundenen *S. mansoni*-Eier an den drei Untersuchungszeitpunkten

Untersuchungszeitpunkt	Gruppe <sup>1</sup>	Anzahl der auf intestinale Helminthen untersuchten Kinder	Anzahl der infizierten Kinder	Infektionsstärke der infizierten Kinder [Eier/g Stuhl]
<b>Grunduntersuchung</b>	1	134	8	15
	2	120	7	10
<b>Erste Nachuntersuchung</b>	1	143	0	0
	2	129	0	0
<b>Zweite Nachuntersuchung</b>	1	139	3	30
	2	122	4	20

<sup>1</sup> Gruppe 1=Interventionsgruppe; Gruppe 2=Kontrollgruppe

#### 4.2.4 Blutuntersuchungen

Um eine Malariainfektion festzustellen, wurde den Kindern jeweils am dritten Untersuchungstag Blut für die Untersuchung eines „Dicken Tropfens“ abgenommen.

Zur Grunduntersuchung lag die Prävalenz bei beiden Untersuchungsgruppen bei 34 % ( $p>0,05$ ) (Tab. 4.11). Die mittlere Infektionsstärke der infizierten Kinder betrug 8,0 Plasmodien/200 Leukozyten im Dicken Tropfen in der Interventionsgruppe und 10,0 Plasmodien/200 Leukozyten in der Kontrollgruppe ( $p>0,05$ ).

Während der ersten Nachuntersuchung war die Prävalenz in beiden Gruppen gegenüber der Grunduntersuchung signifikant gefallen. In der Interventionsgruppe waren noch 16 % und in der Kontrollgruppe 15 % infiziert ( $p>0,05$ ).

Die mittlere Infektionsstärke der infizierten Kinder der Interventionsgruppe betrug 1,5 Plasmodien/200 Leukozyten und in der Kontrollgruppe 2,0 Plasmodien/200 Leukozyten ( $p>0,05$ ).

Während der zweiten Nachuntersuchung lag die Prävalenz in der Interventionsgruppe bei 25 % und der Kontrollgruppe bei 18 % ( $p>0,05$ ).

Die Infektionsstärke der Infizierten der Interventionsgruppe lag signifikant höher mit 4,0 Plasmodien/200 Leukozyten als die der Kontrollgruppe mit 2,0 Plasmodien/200 Leukozyten ( $p<0,05$ ).

Auffällig ist die hohe *Prävalenz* in der Interventionsgruppe zur zweiten Nachuntersuchung in den Schulen Mapilinga (#7: 64 %), Igokelo (#8: 25 %) und Buganda (#9: 36 %) (Tab. 4.12; Abb. 4.8a). Die durchschnittliche Prävalenz in diesen Schulen bei den Kindern der Interventionsgruppe war 40 %, in den restlichen Schulen durchschnittlich nur 13 % ( $p<0,05$ ). Diese erhöhten Werte finden sich aber nur in der Interventionsgruppe. In der Kontrollgruppe weicht keine Schule vom Durchschnitt ab ( $p>0,05$ ). Die *Infektionsstärken* der infizierten Kinder in diesen Schulen lagen nicht signifikant höher als in den anderen Schulen.

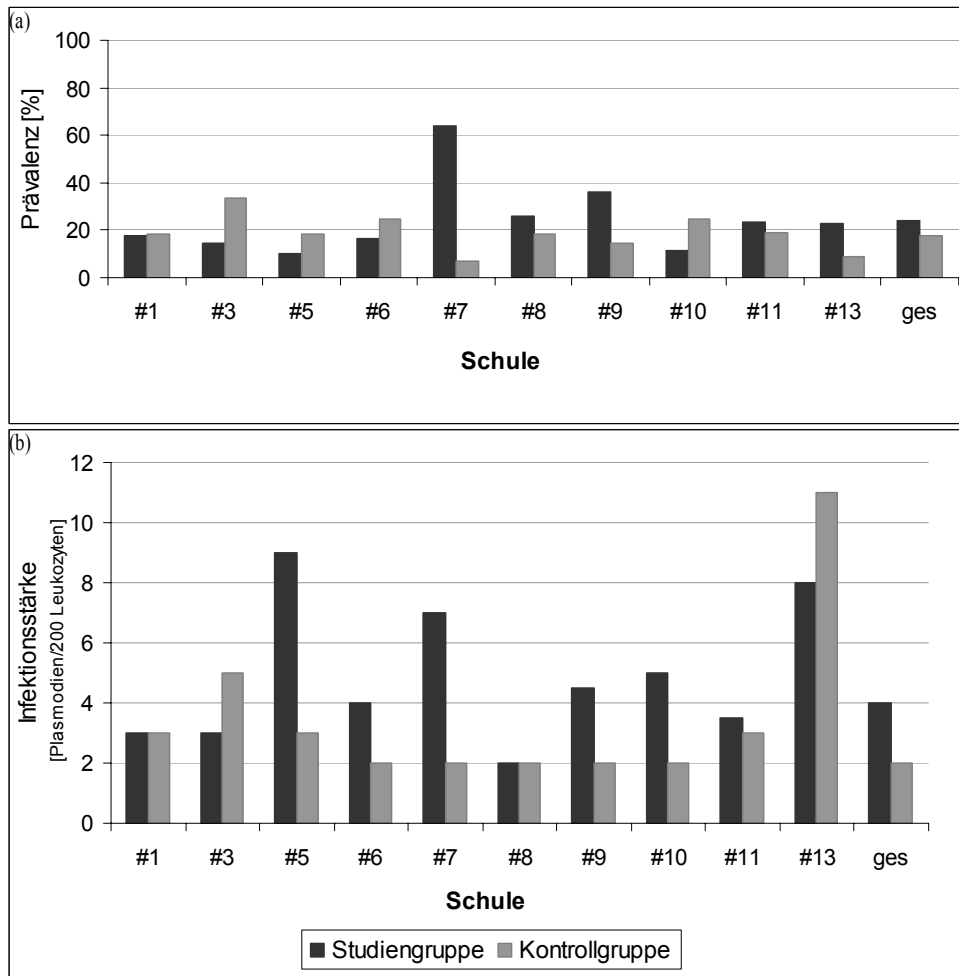
**Tabelle 4.11:** Zusammenfassende Tabelle der Prävalenz, Anzahl der infizierten Kinder und Infektionsstärke der Malaria

Untersuchungs-zeitpunkt	Gruppe <sup>1</sup>	Prävalenz [%]	Anzahl der infizierten Kinder	Infektionsstärke der infizierten Kinder [Plasmodien/200 Leukozyten]
<b>Grunduntersuchung</b>	1	34	45	8,0
	2	34	41	10,0
<b>Erste Nachuntersuchung</b>	1	16	22	1,5
	2	15	19	2,0
<b>Zweite Nachuntersuchung</b>	1	24	35	4,0
	2	18	23	2,0

<sup>1</sup> Gruppe 1 = Interventionsgruppe; Gruppe 2 = Kontrollgruppe

**Tabelle 4.12:** Prävalenzen und Infektionsstärken der Malaria in den Schulen mit einer Malariaprävalenz der Interventionsgruppe über 25 %, gegenüber der Schulen mit einer Malariaprävalenz der Interventionsgruppe von weniger als 25 % zur zweiten Nachuntersuchung

	Schulen #7, #8, #9	Schulen #1, #3, #5, #6, #10, #11, #13	p-Wert
<b>Prävalenz in der Interventionsgruppe [%]</b>	40	13	<b>p&lt;0,05</b>
<b>Prävalenz in der Kontrollgruppe [%]</b>	17	20	p>0,05
<b>Infektionsstärke der Infizierten in der Interventionsgruppe [Plasmodien/200 Leukozyten]</b>	4,5	2,0	p>0,05
<b>Infektionsstärke der Infizierten in der Kontrollgruppe [Plasmodien/200 Leukozyten]</b>	4,0	2,0	p>0,05



**Abbildung 4.8:** Prävalenz (a) und Infektionsstärke (b) der Malaria zum Zeitpunkt der zweiten Nachuntersuchung

#### 4.2.5 Größe und Gewicht

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden Größe und Gewicht der Kinder gemessen.

Nimmt man deutsche Perzentilentabellen zu Hilfe, so waren alle Kinder im Vergleich zu deutschen Kindern deutlich untergewichtig. Die meisten Mädchen lagen in der zwölften Perzentile der Körperhöhe, die meisten Jungen in der siebenten Perzentile (Tab. 8.15 und 8.16). Der durchschnittliche Perzentilenwert des Gewichtes lag bei den Mädchen, wie bei den Jungen bei 4,8 (Tab. 8.17 und 8.18). Auch der BMI lag weit unter deutschen Standards (Tab. 4.13). Der durchschnittliche Perzentilenwert der Mädchen lag hier bei 8,1; bei den Jungen bei 11,3.



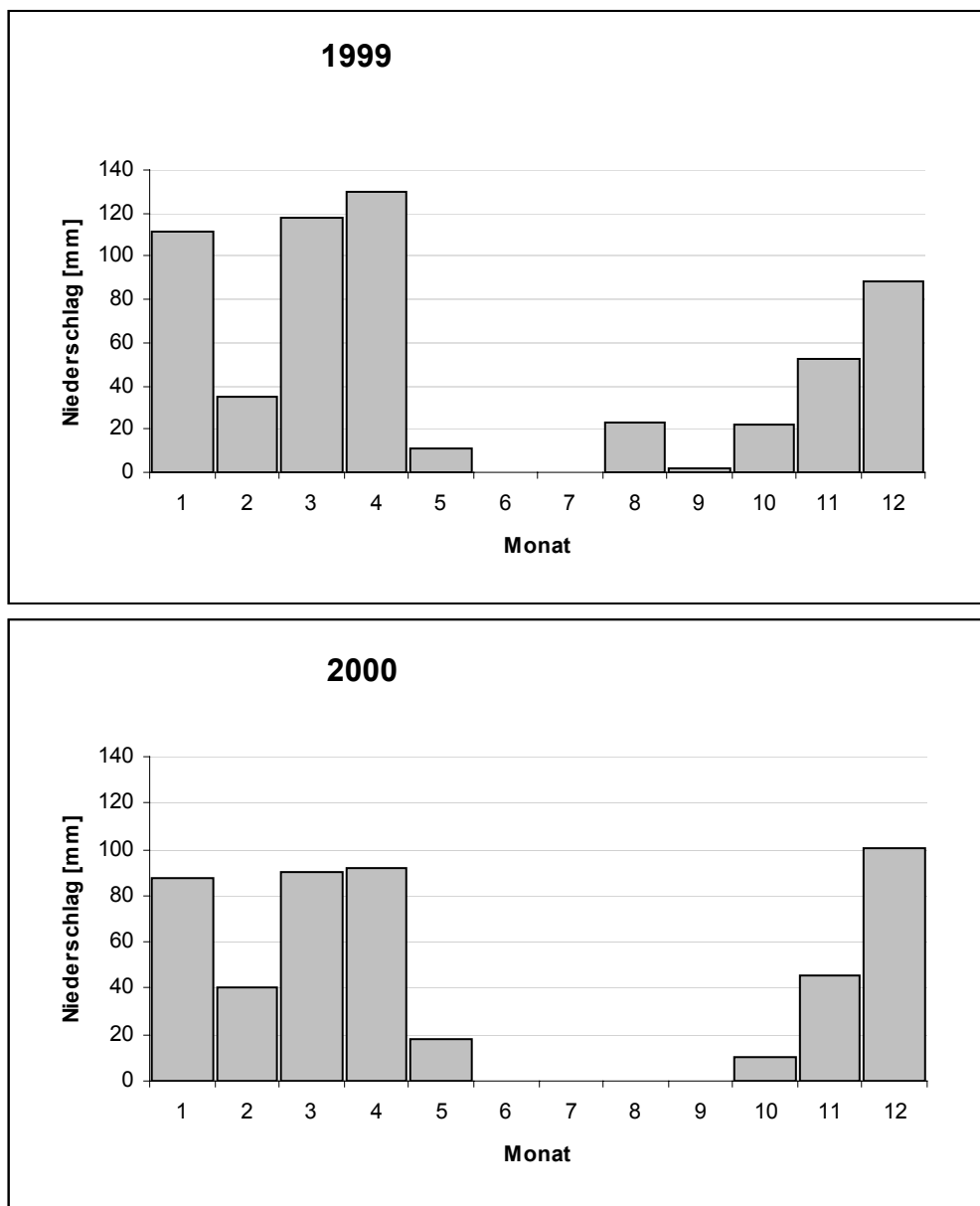
Deutlich wird ein Abfall in der Perzentilenkurve mit dem Alter. So liegen die 8-jährigen noch in der 42-ten, die 9-jährigen in der 15-ten, die 10-jährigen in der neunten, die 11-jährigen in der achten, die 12-jährigen in der dritten und die 13-jährigen nur noch in der ersten Perzentile der Körperhöhe.

**Tabelle 4.13:** BMI der Jungen und Mädchen zum Zeitpunkt der Grunduntersuchung

<b>Alter</b>  <b>[Jahre]</b>	<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>			
	<b>Perzentilenwert</b>			
	<b>Jungen</b>		<b>Mädchen</b>	
8	14,1	9	13,3	3
9	15,2	22	14,6	14
10	15,5	20	14,9	12
11	15,3	11	15,4	13
12	15,5	8	14,9	4
13	15,9	7	15,7	4
>13	15,3	1	15,5	2

### 4.3 Niederschlagsmengen im Untersuchungszeitraum

Die Gesamtniederschlagsmenge 1999 betrug 594 mm, wobei die Regenfälle November und Dezember nicht sehr ergiebig ausfielen. Während des Zeitraums der langen Regenzeit 2000 regnete es nur spärlich Mitte März bis Anfang April. Es bildeten sich kaum bzw. keine Wasserspeicher. Bis Ende Oktober fiel kein Regen mehr. Die Gesamtniederschlagsmenge in dem Jahr betrug 484 mm (Abb. 4.9).



**Abbildung 4.9:** Monatliche Niederschlagsmengen der Jahre 1999 und 2000 in Ukiriguru (Ukiriguru Research Institute, Ministry of Agriculture, Dar es Salaam)

## 5 Diskussion

In der hier vorgestellten Studie wurde untersucht, inwieweit sich eine Supplementierung von Mikronährstoffen auf die Behandlung einer Infektion mit *S. haematobium* in einem *S. haematobium*-endemischen Gebiet und auf die Resistenz gegenüber dieser Infektion auswirkt. Sie wurde in einem ländlichen Gebiet durchgeführt, das als Blasenbilharziose-endemiegebiet bekannt ist und wo nach Schätzungen der UNICEF der Prozentsatz mangelernährter Kinder bei 48 % liegt (UNICEF 2002). Studienteilnehmer stellten Kinder zwischen acht und 14 Jahren dar. Kinder diesen Alters sind die am häufigsten und am schwersten erkrankte Bevölkerungsgruppe und profitieren daher am meisten von einer Therapie der Bilharziose.

Bisher sind verschiedene Interaktionen zwischen parasitären Infektionen und den Blutspiegeln von Mikronährstoffen beschrieben worden. Beispielsweise wurde während Infektionen mit intestinalen Helminthen (Stephenson 1994) oder Malaria (Bates *et al.* 1987) ein Absinken des Serumspiegels von Spurenelementen oder Vitaminen beobachtet. Eine Infektion mit *S. mansoni* verursacht regelmäßig eine Eisenmangelanämie (Mansour *et al.* 1985). Bei *S. mansoni* infizierten Schulkindern in Simbabwe und Kenia wurden zusätzlich verminderte Retinolwerte festgestellt (Friis *et al.* 1996; Friis *et al.* 1997a). Verminderte Werte von Zink und Kupfer konnten bei Patienten mit Darmbilharziose in Ägypten nachgewiesen werden (Deghaidy *et al.* 1999). Das Absinken der Serumspiegel wurde umso deutlicher, je stärker die Infektion ausgeprägt war. Bei *S. mansoni* infizierten Schulkindern in Brasilien wurde ein verminderter Gehalt an Vitamin A und Riboflavin im Blut gefunden (Coutinho *et al.* 1997).

Bei der Blasenbilharziose konnte ein Zusammenhang zwischen der Stärke der Infektion und dem Abfall des Serumspiegels bisher nur für das Spurenelement Eisen und die darausfolgende Eisenmangelanämie erbracht werden. Dabei war der Eisenspiegel im Blut bei stärker Infizierten niedriger als bei Untersuchten mit leichteren Infektionen (Pruhal *et al.* 1992; Stoltzfus *et al.* 1997; Beasley *et al.* 1999).

Außerdem kann bei jeder Infektion ein erhöhter Bedarf und Verbrauch an antioxidativen protektiven Faktoren, wie zum Beispiel Karotenoiden, Alpha-Tocopherol und Selen beobachtet werden, während gleichzeitig der oxidative Stress zunimmt (Houssaini *et al.* 1997). So wurde zum Beispiel in tierexperimentellen Untersuchungen bei einem Tapir durch

eine Bilharzioseinfektion eine durch Vitamin E-Mangel ausgelöste Myopathie festgestellt (Yamini und Schillhorn van Veen 1998).

Besonders in Entwicklungsländern, deren Bevölkerung häufig an multiplen Infektionen, am häufigsten Wurmerkrankungen, Durchfallerkrankungen oder Malaria leidet, besteht gleichzeitig zu den infektionsbedingten Veränderungen des Mikronährstoffstatus oft eine unzureichende Abdeckung dieser Nährstoffe in der Nahrung. In Blasenbilharziose-endemischen Gebieten ist häufig ein niedriger Gehalt an Eisen in der Nahrung zu finden (Tatala *et al.* 1998; Hall *et al.* 2001). Aufgrund der Zusammensetzung der Ernährung mit einem hohen pflanzlichen Anteil besitzt dieses Eisen zudem meist eine schlechte Bioverfügbarkeit (Tatala *et al.* 1998; Sandberg 2002).

In Tansania ist der Mangel an Eisen, Vitamin A und Jod am besten evaluiert (Sturchler *et al.* 1987; Kabyemela *et al.* 1996; Partnership for Child Development 1998; Mwanri *et al.* 2001), aber auch Zink-, Selen-, Kupfer-, Mangan-, Kalzium-, Folsäure- und Vitamin B-Mangel sind beschrieben (Mosha *et al.* 2000). Dass ein Mikronährstoffmangel meistens nicht isoliert existiert, zeigte eine Studie, die Schulkinder mit einer Eisenmangelanämie untersuchte. Sie stellte gleichzeitige Defizite aller anderen untersuchten Mikronährstoffe wie Vitamin A, Vitamin E, Vitamin C und Riboflavin fest (Allen *et al.* 2000).

Multiple Infektionen machen es zudem schwer, den Bedarf an Mikronährstoffen während einer Infektion zu erkennen und zwischen physiologischen und pathologischen Veränderungen des Mikronährstoffstatus zu unterscheiden. Infektionen sind außerdem oft limitierende Faktoren von Interventionsstudien, bei denen Mikronährstoffe supplementiert werden, zum Beispiel konnte man trotz Supplementierung von Mikronährstoffen in ausreichender Menge keinen Anstieg der supplementierten Stoffe im Blut beobachten (Allen *et al.* 2000; Dossa *et al.* 2001).

Es gibt nur wenige Studien, die den Einfluss einer Supplementierung einzelner Mikronährstoffe auf den Verlauf von Infektionskrankheiten, wie z. B. Viren, aber auch Helminthen und Protozoen, untersuchen (Grazioso *et al.* 1993; Hussey und Klein 1990; Julien *et al.* 1999; Fawzi *et al.* 2000). Bisher liegen dagegen keine Untersuchungen vor, die eine günstige Wirkung einer Supplementierung mit einem ausgewogenen Mikronährstoffpräparat auf den Erfolg einer antiparasitären Therapie prüfen.

Die vorliegende Studie wurde angelegt, um den Einfluss einer Supplementierung von Mikronährstoffen auf den direkten Heilungserfolg der Blasenbilharziose zu untersuchen. Außerdem sollte der längerfristige Einfluss auf die Resistenz gegenüber Neuinfektionen nach der Therapie mit Praziquantel beobachtet werden. Dazu wurde der Untersuchungsgruppe, aber nicht der Kontrollgruppe, vor Beginn der Behandlung das Mikronährstoffpräparat täglich über vier Wochen verabreicht, um eventuell bestehende Defizite auszugleichen. Ein nutritiver Status der Kinder wurde nicht erhoben, es wurden lediglich Größe und Gewicht gemessen, um den Ernährungszustand grob beurteilen zu können.

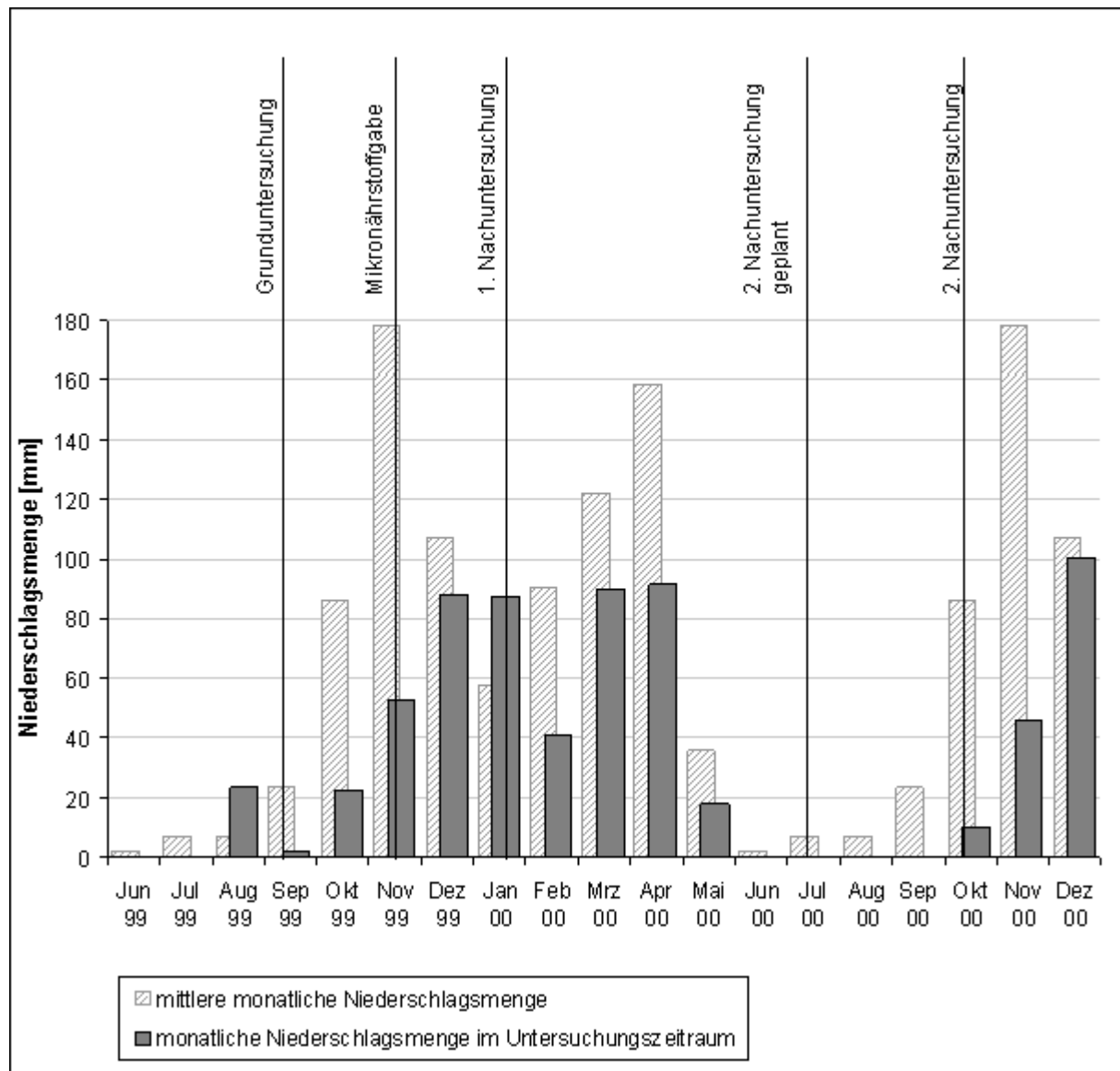
Da zahlreiche Interaktionen der einzelnen Mikronährstoffe bekannt sind bzw. vermutet werden, wurde ein Präparat gegeben, das alle wichtigen Vitamine und Spurenelemente enthielt. Die Spurenelemente waren darin in Dosen enthalten, die nur etwa der ein- bis zweifachen empfohlenen täglichen Menge (Institute of Medicine 1997; 2001) entsprachen, um unerwünschte Effekte zu vermeiden, die zum Beispiel bei der Supplementierung von Eisen aufgetreten sind. Bei der intramuskulären Gabe von Eisen wurde im Vergleich zu der Kontrollgruppe eine höhere Malariaparasitämie beobachtet (Oppenheimer *et al.* 1986), weiterhin wurde der Ausbruch vorbestehender Infektionskrankheiten, wie Tbc oder Brucellose bei anämischen Erwachsenen, (Murray *et al.* 1978) oder eine erhöhte Anzahl von Infektionen der oberen Atemwege und des Magen-Darm-Traktes bei anämischen Kindern, die mit Eisen behandelt wurden, festgestellt (van den Hombergh *et al.* 1996). Die antioxidativen Vitamine C und E sowie die Vitamine B1, B2, B6, Folsäure und Biotin waren dagegen in der 20 bis 40-fachen empfohlenen Tagesmenge in dem Präparat enthalten. Negative Effekte bei Verabreichung der Vitamine in diesen Mengen wurden bisher nicht beobachtet (Bender 1999; Institute of Medicine 2000a; 2000b; The Linus Pauling Institute 2003b).

Die Zielgruppe dieser Studie stellten Kinder zwischen acht und 14 Jahren dar. Bei der Bilharziose lässt sich eine altersspezifische Infektionskurve beobachten. Infektionen kann man ab dem dritten oder vierten Lebensjahr feststellen, mit etwa zwölf Jahren erreichen Prävalenzen und Infektionsstärken ihren höchsten Punkt (Butterworth 1993). Danach sinken Prävalenzen und Infektionsstärken wieder ab, was hauptsächlich auf die Ausbildung einer konkomitanten Immunität zurückzuführen ist (siehe 1.2.1.2).

So sind in der Regel Schulkinder, in deren Gruppe die am höchsten Infizierten eingeschlossen sind, Zielgruppe einer selektiven Gruppentherapie in Gebieten mit mäßiger bis hoher Transmission (Butterworth *et al.* 1991; Bundy und Guyatt 1992). Sie profitieren am meisten

von der Chemotherapie, da sich durch eine Intervention mit Praziquantel Anfangsstadien der pathologischen Veränderungen des urogenitalen Traktes vollständig zurückbilden können, während das für Individuen mit fortgeschrittener Bilharziose nur teilweise möglich ist (Hatz *et al.* 1990; Wagatsuma *et al.* 1999). Das Risiko, eine schwere chronische Krankheit zu entwickeln, wird dadurch gesenkt (WHO 1998). Außerdem wird gleichzeitig eine Reduktion der Transmission in dem Gebiet erreicht, da hochinfizierte Kinder die meisten Eier ausscheiden und durch den häufigen Wasserkontakt am meisten zur Kontamination des Wassers beitragen. Weiterhin sind Schulkinder durch die Infrastruktur der Institution „Schule“ leicht erreichbar, was die Diagnose erleichtert und eine gute Compliance ermöglicht, eine hohe Anwesenheit der Schüler vorausgesetzt. Als Studienteilnehmer wurden nur hochinfizierte Kinder zugelassen, da bei Hochinfizierten auch höhere Reinfektionsraten zu erwarten sind (Hatz *et al.* 1998).

Um einen Einfluss der Mikronährstoffe auf die Reinfektionsraten erkennen zu können, sollten alle Untersuchungen etwa sechs Monate nach der Behandlung (Juni bzw. Juli) mit Praziquantel nochmalig durchgeführt werden. In diesem Zeitraum war die Transmissionsperiode eingeschlossen und eine Präpatenzzeit von zwölf Wochen berücksichtigt. Die Transmission findet normalerweise während der kurzen warmen Trockenzeit Januar und Februar statt, wenn die Wasserstellen durch die vorangegangene Regenzeit gefüllt sind und die Temperaturen steigen so dass April und Mai die höchsten Infektionsraten erwartet werden können (Lwambo 1988). Beobachtungen von anderen Gebieten zeigten Reinfektionen gewöhnlich vier bis sechs Monate nach der Behandlung (Kahama *et al.* 1999; Reimert *et al.* 2000; Hatz *et al.* 1998).



**Abbildung 5.1:** Monatliche Niederschlagsmengen im Untersuchungsgebiet

Nach sehr starken Niederschlägen 1997 und 1998, die unter dem Wetterphänomen „El Niño“ standen, folgte eine Dürreperiode. In den Jahren 1999 und 2000 lag die Gesamtniederschlagsmenge mit weniger als 500 mm (Wetterstation Ukiriguru) deutlich niedriger als der Jahresdurchschnitt. Vorliegende Daten aus den Jahren 1959 bis 1961, 1967/68 und 1982/83 belegen einen durchschnittlichen Niederschlag zwischen 600 und 1000 mm pro Jahr (Baalawy und Moyo 1970; Webbe 1962; Lwambo 1988; Abb. 5. 1). McCullogh (1972) geht sogar davon aus, dass in Gebieten mit Niederschlagsmengen unter 750 mm pro Jahr die Transmission der Blasenbilharziose nicht möglich sei. Die meisten Wasserstellen im Untersuchungsgebiet waren im Untersuchungszeitraum 1999/2000 ausgetrocknet. Die ansässigen Bewohner waren dadurch gezwungen, teilweise weite Strecken zurückzulegen, um an den nächsten Brunnen

oder zu einer Wasserleitung zu gelangen. Über die Kontamination dieser Wasserquellen mit Blasenbilharzioseerregern liegen keine Daten vor, aber eine Änderung des Transmissionsdruckes kann nicht ausgeschlossen werden, was sich auf die Reinfektionsrate ausgewirkt haben könnte. Zum anderen bringt eine eingeschränkte Verfügbarkeit einen geringeren Wasserkontakt mit sich, was ebenfalls die Reinfektionsraten beeinflusst haben könnte.

Nach den sehr spärlichen Regenfällen während der Regenzeit 1999/2000 wurde der Zeitpunkt der zweiten Nachuntersuchung um weitere zwei Monate verschoben (Abb. 5.1). Acht Monate nach der Behandlung wurden schließlich die Abschlussuntersuchungen durchgeführt. Damit standen diese Untersuchungen nicht mehr unmittelbar im zeitlichen Zusammenhang mit der Mikronährstoffgabe.

## **Auswertung der Studienergebnisse**

### **Ausgangssituation**

Vor der Intervention lag der Anteil der an Blasenbilharziose infizierten Kinder in den Schulen zwischen 25 % und 100 %, wobei Bukumbi die einzige Schule war, in der die Infektionsrate unter 50 % lag. Dieses Ergebnis ist von Interesse für eventuelle Behandlungsmaßnahmen in anderen Schulen im Distrikt, denn ab einer Prävalenz von 50 % stellt die Massenbehandlung eine geeignete und gerechtfertigte Methode dar, kostengünstig die Infektionsstärke in einem Gebiet zu reduzieren und die zu erwartende Morbidität zu vermindern oder gar zu verhindern (WHO 1998). *S. haematobium* kommt hochendemisch im Hinterland des Viktoriasees vor. Mit abnehmender Entfernung zum See, verringert sich die Zahl der Blasenbilharzioseerreger (Lwambo *et al.* 1999; Webbe 1962). So lässt sich die niedrige Prävalenz in der Schule von Bukumbi erklären, das sehr nah am Viktoriasee liegt (siehe Abb. 3.2).

Die Gesamtprävalenz der Blasenbilharziose im Untersuchungsgebiet lag bei 65 %. Ähnliche Prävalenzen hatten schon Bradley und McCullough und Lwambo gefunden. Bradley und McCullough, die das Transmissionsmuster im Misungwi-Gebiet untersuchten, fanden unter Schulkindern eine Prävalenz von etwa 80 % (1973). Lwambo, der Untersuchungen in den Jahren 1982 bis 1984 in den Schulen von Ukiriguru und Ngombe (#5 und #6) durchführte, stellte dort eine Prävalenz von 73 % fest (1988).



Die mittlere Infektionsstärke aller untersuchten Kinder lag mit 16 Eier/10 ml Urin unerwartet niedrig in Bezug zu der relativ hohen vorgefundenen Prävalenz. Studien, die vergleichbare Zahlen für die Prävalenzen gefunden hatten, stellten höhere Werte der Infektionsstärken fest. Bradley und McCullough (1973) fanden unter den 8- bis 14-jährigen eine mittlere Eizahl von 224 Eier/10 ml Urin. Wagatsuma und Mitarbeiter (1999) fanden bei Untersuchungen in Dörfern in Ghana bei einer Prävalenz von 56,7 % Infektionsstärken von 31-133 Eier/10 ml Urin. Dieses Infektionsmuster - eine hohe Prävalenz bei einer relativ niedrigen Eiausscheidung - findet man normalerweise nach der Reduktion der Eiausscheidung durch eine medikamentöse Behandlung. In den letzten Jahren hatten in diesem Gebiet jedoch keine offizielle Behandlungsprogramme stattgefunden. Eine mögliche Eigenbehandlung der Bewohner kann nicht ausgeschlossen werden. Es liegen jedoch keine Daten für das Untersuchungsgebiet vor.

Durch die Auswahl der hochinfizierten Kinder mit einer Eiausscheidung über 30 Eier/10 ml Urin war die mittlere Infektionsstärke der Studienteilnehmer in allen Schulen gleich. Innerhalb der Altersstufen gab es keine signifikanten Unterschiede. Die mittlere Infektionsstärke beider Untersuchungsgruppen, der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe, lag bei 110 Eier/10 ml Urin. Für die Interventionen und die sich anschließenden Untersuchungen waren demnach gleiche Voraussetzungen gegeben.

### **Therapie**

Um den Heilungserfolg zu kontrollieren, wurde der Urin aller an der Studie teilnehmenden Kinder zwei Wochen nach der Behandlung mit Praziquantel auf Eier untersucht. Es schieden noch 45 % der Kinder in beiden Untersuchungsgruppen Eier aus, die Eizahl war im Durchschnitt um 99 % gesunken. Damit war die Reduktion der Eiausscheidung höher, als gewöhnlich beobachtete Werte von 90 % bis 95 % (WHO 1993). In einer Studie in Tansania, bei der ebenfalls eine Reduktion der Eiausscheidung von 98 % gefunden wurde, führte der Autor dies auf die relativ niedrige Ausgangsinfektionsstärke zurück (Hatz *et al.* 1990). Allerdings lag bei ihm die Heilungsrate mit 89 % deutlich über der hier ermittelten Rate von 55 %. In der hier vorgestellten Arbeit besteht eine Diskrepanz zwischen der mäßigen Heilungsrate und der hohen Eireduktion. Da bereits abgelegte Eier, die sich noch im Gewebe befinden, noch bis zu fünf Wochen nach der Behandlung ausgeschieden werden können (Feldmeier 1993), wurde bei der ersten Nachuntersuchung nach der Therapie mit Praziquantel zwischen vitalen und toten Eiern differenziert. Betrachtet man nur die vitalen Eier, so

schieden nur 27 % der Interventionsgruppe und 28 % der Kinder der Kontrollgruppe Eier im Urin aus mit einer Infektionsstärke von 1,7 bzw. 2,0 Eier/10 ml Urin. Das würde einer echten Heilungsrate von rund 73 % entsprechen und einer Reduktion der Eiausscheidung der lebenden Eier von über 98 %. Nur Ofoezie (2000) berichtete von ähnlichen Heilungserfolgen. Er behandelte Kinder in einem *S. haematobium* endemischen Gebiet, zu einer Jahreszeit, in der kaum Transmission stattfand. Die Heilungsraten betrugen 88 % mit einer Eireduktion von über 99 %. Eventuell war auch bei der hier vorliegenden Studie die Transmission zum Zeitpunkt der Behandlung aufgrund der schon bestehenden Trockenheit stark eingeschränkt. Bei einem hohen Transmissionsdruck dagegen würde man geringere Heilungsraten erwarten. Das ist mit dem Wirkungsprofil von Praziquantel zu erklären, da Praziquantel nur den adulten Wurm angreift, jedoch auf Schistosomula und juvenile Würmer nur beschränkte Wirkung hat (Fallon *et al.* 1992). Wenn zur Zeit der Behandlung im Körper Schistosomula heranwachsen, können diese überleben und kurze Zeit später Eier produzieren. So kann eine anhaltende Eiausscheidung vorliegen, ohne dass dies ein Therapieversagen darstellen würde, die kontinuierliche Eiausscheidung wäre Zeichen für ständige Neuinfektionen. Während einer Zeit der niedrigen Transmission sind dagegen nur wenige juvenile Würmer im Körper des Wirtes vorhanden, ältere werden abgetötet und es kommt nach der Behandlung zu einer drastischen Verminderung der Eizahl.

Nach der Therapie mit Praziquantel konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe festgestellt werden. Die Wirkung von Praziquantel war in beiden Gruppen vergleichbar mit den Erfahrungswerten (WHO 1993). Die Annahme, dass durch die Supplementierung von Mikronährstoffen der Therapieerfolg verbessert werden würde, konnte hier nicht bestätigt werden.

Bisher wurden keine Untersuchungen zum Behandlungserfolg der Bilharziose, bei gleichzeitiger Supplementierung mit Mikronährstoffen durchgeführt, die essentiell für das Funktionieren des Immunsystems sind. Das ist ein bis jetzt ignoriertes Punkt, obwohl die Wirkung von Praziquantel von einem funktionierenden zellulären als auch humoralen Immunsystem abhängt. Tierexperimentell wurde eine verminderte Wirksamkeit von Praziquantel bei Mäusen nachgewiesen, deren T-Zellen auf 10 % vermindert wurden (Doenhoff *et al.* 1979; Sabah *et al.* 1985). Eine Abhängigkeit von der humoralen Antwort konnte in einem ähnlichen Experiment nachgewiesen werden, wobei die B-Zellen auf 10 % vermindert wurden (Brindley und Sher 1987). Andererseits wurde bei HIV-Infizierten, bei denen die CD4-T-Zellen bis zu 20 % reduziert waren, keine herabgesetzte Antwort auf die medikamentöse Behandlung im

Vergleich zu gesunden Probanden gefunden (Lawn *et al.* 2000). Daraus lässt sich schließen, dass die Therapie mit Praziquantel möglicherweise nur bei sehr schweren Defiziten des Immunsystems eingeschränkt ist.

### **Reinfektionen**

Nach acht Monaten hatten sich 11 % der Kinder der Interventionsgruppe und 10 % der Kontrollgruppe reinfiziert mit einer mittleren Infektionsstärke von 2,0 Eier/10 ml Urin. Zwischen den Untersuchungsgruppen gab es keine signifikanten Unterschiede.

Die Reinfektionsraten lagen weit niedriger als bei der Planung der Studie erwartet. Andere Studien in *S. haematobium* endemischen Gebieten konnten bedeutend höhere Reinfektionsraten beobachten, die zwischen 20 % und 45 % lagen (Mutapi *et al.* 1998; Kruger 1991; Hatz *et al.* 1998; Kahama *et al.* 1999; Reimert *et al.* 2000). In Simbabwe, wo Reinfektionsraten in Gegenden mit hoher und niedriger Prävalenz verglichen wurden, wurde in dem Gebiet mit einer niedrigen Ausgangsprävalenz von 37 %, eine Reinfektionsrate von 13 % festgestellt. In dem Gebiet mit der Ausgangsprävalenz von 77 % lag die Reinfektionsrate dagegen mit 29 % deutlich höher (Mutapi *et al.* 1999). In einer weiteren Studie in einem niedrig bis mäßig endemischen Blasenbilharziosegebiet in Tansania waren sechs Monate nach Behandlung der mit über 100 Eier/10 ml Urin-infizierten Kinder 21 % reinfiziert, bei allerdings sehr niedrigen Infektionsstärken von 1,0 Eier/10 ml Urin (Hatz *et al.* 1990).

Die Infektionsstärken erreichen nur in Ausnahmefällen schnell wieder hohe Werte. Ansteigende Prävalenzen können unter Transmissionsbedingungen nach vier bis sechs Monaten beobachtet werden, doch die Anzahl ausgeschiedener Eier kann lange Zeit niedrige Werte beibehalten (Ofoezie 2000). Das kann so erklärt werden, dass vor allen Dingen durch eine Behandlung in einer Zeit der niedrigen Transmission - wie auch von Lwambo (1988) empfohlen - der Anteil der infizierten Schnecken an der Schneckenpopulation verringert wird. Die Populationsstärke des Zwischenwirtes im Misungwi-Distrikt ist abhängig von ausreichenden Regenfällen während der Regenzeit im November und Dezember. Fallen diese gering aus, können sich nur unzureichend temporäre Wasserspeicher bilden und die Anzahl der Süßwasserschnecken ist niedriger. Unter solchen Bedingungen sind die Schnecken nur zu einem geringen Teil in der darauffolgenden Saison infiziert (Webbe 1962).

Von September bis Dezember 1999 sind im Studiengebiet nur 165 mm Niederschlag gefallen. Das ist deutlich weniger als in dem Zeitraum September bis Dezember der Jahre, von denen bisher Daten über die Niederschlagsmengen vorliegen (Webbe 1962; Baalawy und Moyo

1970; Lwambo 1988). Der Durchschnittswert für die Monate September bis Dezember dieser Jahre liegt bei 398 mm (Abb. 5.1). Aufgrund der spärlichen Regenfälle war die Transmission in den Jahren 1999 und 2000 stark eingeschränkt. Eine eingeschränkte Transmission würde die Beobachtung des fehlenden Anstiegs der Infektionsraten zwischen der ersten und der zweiten Nachuntersuchung erklären, denn die Prävalenz fiel sogar von 45 % auf 25 % ab. Das würde heißen, die Rate der Neu- bzw. Reinfektionen lag weit niedriger als die natürliche Sterberate der Schistosomenweibchen, so dass Spontanheilungen auftraten. Demnach konnten diese Untersuchungen nicht zu der Beantwortung der Frage führen, ob die Gabe von Mikronährstoffen die Resistenz gegenüber Reinfektionen fördert.

Aus der Literatur sind bisher keine Untersuchungen bekannt, ob die Gabe eines Mikronährstoffpräparates Kinder möglicherweise resistenter gegen Reinfektionen mit *S. haematobium* macht. Da *S. mansoni* und *S. haematobium* ähnliche immunologische Vorgänge hervorrufen (Hagan 1992) und die immunologische Antwort nach der Behandlung mit Praziquantel gleiche Eigenschaften aufweist, wie zum Beispiel ein Anstieg der lymphoproliferativen Antwort (Grogan *et al.* 1996; Roberts *et al.* 1993), ist ein Vergleich mit dem Erreger der Darmbilharziose sinnvoll: Es liegen Untersuchungen aus Simbabwe und Kenia vor, die durch die Supplementierung von Zink bzw. Eisen geringere Reinfektionsraten mit *S. mansoni* erzielten. Bei der Studie in Simbabwe konnte bei Kindern, die gleichzeitig mit *S. haematobium* und *S. mansoni* infiziert waren, eine geringe Verminderung der Reinfektionsstärken mit *S. mansoni* durch eine 12-monatige Supplementierung von Zink erreicht werden (Friis *et al.* 1997b). Zu der Zeit der Untersuchungen lief aber zusätzlich ein von der Studie unabhängiges Ernährungsprogramm. Eine ausgewogene Ernährung mit ausreichender Protein- und Kalorienzufuhr war damit gesichert. Mit der 12-monatigen Supplementierung dürfte ein Zink-Mangel ausgeglichen worden sein. Für *S. haematobium* dagegen konnten keine Unterschiede der Reinfektionsraten und -stärken bei den untersuchten Kindern festgestellt werden. Jedoch lagen die Infektionsstärken für *S. haematobium* so niedrig, dass sich keine statistischen Unterschiede ergeben konnten. Auf die Reinfektionsraten mit beiden Erregern konnte kein Einfluss gefunden werden. Die Studie in Kenia konnte mit einer 12-monatigen Eisensupplementierung eine niedrigere Reinfektionsrate von *S. mansoni* bei Erwachsenen beobachten (Olsen *et al.* 2000). Dagegen wurden bei Kindern keine signifikanten Unterschiede zu der Placebo-kontrollierten Gruppe festgestellt, wie auch bei den Infektionsstärken keine Unterschiede festgestellt wurden. Möglicherweise könnten weitere Nahrungsdefizite, die sich bei den Kindern aufgrund der erhöhten Anforderungen während

des Wachstums limitierend auswirkten, der Grund für das unterschiedliche Ergebnis zwischen Erwachsenen und Kindern gewesen sein.

Die Hypothese, dass die Gabe von Mikronährstoffen den Behandlungserfolg der Blasenbilharziose oder die Reinfektionen positiv beeinflussen kann, konnte in der hier vorgestellten Studie weder bestätigt noch verworfen werden.

Die Kontrolle des Therapieerfolges erfolgte direkt nach der Mikronährstoffgabe. Dabei lagen die Heilungsraten in beiden Gruppen bei erfahrungsgemäßen Werten, so dass man eventuell davon ausgehen muss, dass die Wirkung von Praziquantel zwar von der Immunabwehr des Wirtes abhängt, jedoch unzureichende Therapieerfolge erst bei einem stark deprimierten Immunsystem auftreten.

Es ist weiterhin denkbar, dass durch die Gabe von Mikronährstoffen in der Menge, wie sie in der hier vorgestellten Studie verwendet wurde, eventuell kein Ausgleich des Mikronährstoffstatus erreicht wurde. Bis jetzt gibt es keine Richtlinien, wie man einen marginalen Mikronährstoffmangel bei Individuen mit multiplen Infektionen behandeln sollte. Studien, die einen festgestellten Mangel erfolgreich ausgleichen konnten, behandelten meist mit größeren Mengen über einen längeren Zeitraum. So wurde zum Beispiel ein wachstumslimitierender Zinkmangel bei Kindern in Kenia für zwölf Wochen mit 6 mg/kg Körpergewicht Zink wöchentlich erfolgreich behandelt (Verhoef et al. 2002). In Indien wurden durch mehrere Studien die ideale Dosis für eine Behandlung mäßig anämischer Klein- und Vorschulkinder auf 15 bis 45 mg in einer einmaligen Gabe pro Tag festgelegt (Zlotkin 2002). Für Schulkinder müsste demnach die Dosis gewichtsangepasst höher liegen. Das von uns verwendete Präparat enthielt in der Tagesdosis nur 10 mg Zink und 8 mg Eisen. Dieses Mikronährstoffpräparat war als Ergänzung zu einer bei uns üblichen Ernährung konzipiert, die bereits einen Großteil der erforderlichen Nährstoffe abdeckt. Es ist die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass die Zusammensetzung nicht den Anforderungen einer Mangelernährung genügte.

Die Nachuntersuchungen der Reinfektionen wurden aufgrund der ausbleibenden Regenfälle und der damit verbundenen eingeschränkten Transmission um einige Monate verschoben und fanden somit zeitlich lange nach der Mikronährstoffgabe statt. Die wasserlöslichen Vitamine werden aber im Körper kaum gespeichert und es ist anzunehmen, dass keine Reserven mehr zu diesem Zeitpunkt bestanden. Während die Reservekapazität für Vitamin A ein bis zwei

Jahre beträgt, eine ausreichende Zufuhr vorausgesetzt, reichen die Reserven für beispielsweise Vitamin C, Riboflavin, Niacin und Vitamin B1 nur zwei bis sechs Wochen.

Des Weiteren können noch andere Faktoren Einfluss auf die Studienergebnisse genommen haben. So ist denkbar, dass die Aufnahme der Mikronährstoffe beeinflusst wurde. Bei Bevölkerungsgruppen, deren Nahrung hauptsächlich aus pflanzlichen Bestandteilen zusammengesetzt ist, besteht die Gefahr eines Zinkmangels (Sandstead 1991), da Phytate, die in Getreide vorkommen, die Aufnahme von Zink hemmen (Gibson und Hotz 2000). Tierisches Protein in der Nahrung fördert die Aufnahme von Eisen, Zink, Kupfer, Selen und Jod. Außerdem ist ein bestimmter Anteil Fett in der Nahrung nötig, um die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K aufzunehmen. Gerade in einer Dürreperiode, wie sie im Untersuchungszeitraum herrschte und einem ländlichen Gebiet Tansanias, wo nach Schätzungen der UNICEF ungefähr 48 % der Kinder mangelernährt sind (UNICEF 2002), ist anzunehmen, dass Fleisch und Fett nur einen geringen Anteil an der Nahrung ausmachten.

Durch die Gabe verschiedener Mikronährstoffe in ausreichender Dosierung können mehrere Defizite auf einmal ausgeglichen werden. Möglich wäre es aber auch, dass Interaktionen und Wechselwirkungen die Wirkung der einzelnen Stoffe in dem Kombinationspräparat limitierten. So ist zwar gezeigt worden, dass Vitamin C die Aufnahme von Eisen fördert (Mao und Yao 1992) und dass die Gaben von Vitamin A und Eisen synergistische Effekte zeigen (Mejia und Chew 1988). Die Gabe von Eisen und Zink gemeinsam wirkte sich allerdings ineffektiver auf die Parameter Hämoglobin und Plasmazink bei Kleinkindern in Indonesien aus, als die Gabe eines der beiden Spurenelemente allein (Dijkhuizen et al. 2001).

### **Auswertung anderer Infektionen**

Bei der Auswertung der Daten mussten auch andere, parallel ablaufende Infektionen berücksichtigt werden, welche die Ergebnisse der Blasenbilhazioseuntersuchungen beeinflussen haben könnten. In dem untersuchten Studiengebiet spielen außer der Infektion mit *S. haematobium* vor allen Dingen Infektionen mit Malaria (vor allem *Plasmodium (P.) falciparum*; Vollenhoven und Westseyn 1992) und *S. mansoni* eine Rolle (Lwambo 1999).

## Malaria

Es sind einige Interaktionen denkbar, wodurch die Ergebnisse unserer Untersuchung durch eine Malariainfektion beeinflusst werden könnten.

Erstens wäre es möglich, dass durch eine zusätzliche Malariainfektion die Supplementationsgaben keine effektive Wirkung auf die Behandlungsergebnisse der Blasenbilharziose zeigten, da Malaria selber den Mikronährstoffstatus und -stoffwechsel stark beeinflussen kann. Durch verschiedene Mechanismen kann während einer Malariainfektion eine ausgeprägte Anämie hervorgerufen werden (Kurtzhals *et al.* 1999). Es treten Eisenverwertungsstörungen auf, wobei das Speichereisen steigt, aber nicht für die Synthese von Hämoglobin zur Verfügung steht. Querschnittsstudien bei Schwangeren in Malawi, sowie bei Schulkindern in Papua Neuguinea haben zusätzlich erniedrigte Werte für Zink feststellen können, die in Zusammenhang mit *P. falciparum*-Infektionen standen (Gibson und Huddle 1998; Shankar und Prasad 1998). Auch können die Erythrozyten eines an Malaria infizierten Individuums Folat nicht adäquat nutzen (Brabin *et al.* 1986), während die Malariainfektion selbst einen Folatmangel induziert (Fleming und Werblinska 1982). Zusätzlich wurde ein erhöhter Verbrauch von Riboflavin der mit Plasmodien befallenen Erythrozyten festgestellt (Dutta 1991).

Zweitens muss berücksichtigt werden, dass es eventuell durch die Supplementierung von Mikronährstoffen zu einem unerwünschten Anstieg der Parasitämie und der Fieberattacken durch Malaria kommen kann (Bates *et al.* 1987).

In dieser Studie lag die Infektionsrate der Malaria zur Grunduntersuchung bei 34 % ohne Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen. Die mittlere Infektionsstärke lag bei 9,0 Plasmodien/200 Leukozyten im Dicken Tropfen, das entspricht ungefähr 200 bis 300 Plasmodien/ $\mu$ l Blut. Studien, die sich mit symptomatischen Malariainfektionen befassen, beobachten gewöhnlich 800 bis 8000 Plasmodien/ $\mu$ l (Hogh 1996; Tjitra *et al.* 1999; Magesa *et al.* 2002). Gegenüber diesen Zahlen ist eine Infektionsstärke, wie sie bei den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Kinder gefunden wurde, verschwindend gering. Aber auch bei nichtsymptomatischen Fällen kann man hämatologische Veränderungen, im Sinne eines Hämoglobinabfalls mit erniedrigten Plasmaeisenspiegeln und erhöhten Ferritinwerten, beobachten, dabei sind die Auswirkungen abhängig von der Infektionsstärke (Kurtzhals *et al.* 1999; Odunukwe *et al.* 2000). Zwischen den Untersuchungsgruppen gab es keine Unterschiede, so dass, sollte ein Einfluss auf die Infektion *S. haematobium* bestehen, dieser beide Gruppen in gleichem Maße betraf.

Der Abfall der Prävalenz und der Infektionsstärke vier Monate nach der Grunduntersuchung ist sehr wahrscheinlich auf die Trockenheit zurückzuführen. Interessanterweise war die Malariaprävalenz bei der zweiten Nachuntersuchung in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe. Es lagen keine Unterschiede in der Infektionsstärke vor, wobei die Infektionsstärke der infizierten Kinder mit 3,0 Plasmodien/200 Leukozyten im Dicken Tropfen sehr niedrig war. Der Unterschied in der Prävalenz war signifikant. Das ist erstaunlich, da zu diesem Zeitpunkt die Mikronährstoffgabe acht Monate zurück lag.

Der Anstieg der Prävalenz zur zweiten Nachuntersuchung dieser Studie ist eventuell mit den langsam einsetzenden Regenfällen zu der Untersuchungszeit erklärbar. Unterschiede der Werte für die Prävalenz der Malariainfektion zwischen Interventions- und Kontrollgruppe sind nur in den Schulen #7, #8, #9 zu beobachten gewesen (Tab. 4.12). Es konnte dafür keine Erklärung gefunden werden, jedoch sind Parameter, welche die Transmission von Malariaerregern begünstigen, im Einzugsgebiet der Schulen nicht untersucht worden.

Es gibt Theorien, die besagen, dass ein verminderter Gehalt von bestimmten Mikronährstoffen im Blut, Einwohnern in Malariagebieten einen gewissen Schutz vor schweren Malariainfektionen bietet. Nach Eisensupplementierungen in Kenia wurde eine erhöhte Anzahl von Malariaparasiten im Blut festgestellt (Murray *et al.* 1978), in Papua-Neuguinea häufigere Fieberattacken (Oppenheimer *et al.* 1986). Nachteilige Effekte der Eisensupplementierung entstanden vor allen Dingen nach parenteraler Gabe von Eisen, aber auch nach peroraler Supplementierung (Harvey *et al.* 1989; Smith *et al.* 1989). Dabei wurden jedoch Mengen von 50 bis 200 mg täglich über vier bis sechs Monate verwendet, im Gegensatz zu 8 mg Eisenanteil an der täglichen Mikronährstoffgabe für vier Wochen in der hier vorgestellten Studie. Bei Riboflavin (Vitamin B2)-mangelernährten Kinder wurde eine höhere Resistenz gegenüber Malariainfektionen festgestellt (Thurnham *et al.* 1983; Dutta *et al.* 1985). Riboflavin ist essentieller Bestandteil des antioxidativen Enzyms Gluthationperoxidase. Bei verminderter Aktivität dieses Enzyms kommt es zu oxidativem Stress im Blut, der die Parasiten schwächt und abtötet (Shankar 2000). Interventionsstudien, die Riboflavin substituierten, sind nicht bekannt.

Eine klinische Untersuchung der Kinder nach Symptomen einer Malariainfektion wurde im Rahmen dieser Studie nicht durchgeführt. Da jedoch nur Proben von Kindern genommen wurden, die auch zur Schule kamen, bestand bei diesen keine bedeutenden gesundheitlichen Einschränkungen. Auch wenn in der mit Mikronährstoffen supplementierten Gruppe mehr



Malaria infizierte Kinder gefunden worden sind - ein statistischer Zusammenhang zwischen Infektionen mit Blasenbilharziose und Malaria ließ sich nicht feststellen.

### *S. mansoni*

Dass eine Infektion mit *S. mansoni* den Mikronährstoffstatus beeinträchtigen kann, ist in dieser Arbeit bereits dargestellt worden. Dabei kann es zu einer Verminderung von verschiedenen Mikronährstoffen im Blut kommen.

Zur Grunduntersuchung waren 5,9 % der Kinder in den Untersuchungsgruppen mit *S. mansoni* infiziert, allerdings mit einer sehr niedrigen Infektionsstärke von 12,0 Eier/g Stuhl im Median. Die höchste Infektionsstärke lag bei 120 Eier/g Stuhl. Auch in der Schule von Bukumbi (Schule #3), die nur etwa 2 km vom Viktoriasee entfernt ist, waren keine Unterschiede bezüglich der Prävalenz und der Infektionsstärke von *S. mansoni* zu finden.

Bei der ersten Nachuntersuchung ließen sich keine *S. mansoni*-Eier im Stuhl feststellen. Das ist darauf zurückzuführen, dass Praziquantel auf alle Schistosomenarten gleichermaßen wirksam ist. Zur zweiten Nachuntersuchung waren 2,5 % der Kinder reinfiziert, wiesen aber nur sehr geringe Infektionsstärken auf. Zwischen den beiden Untersuchungsgruppen gab es keine Unterschiede. Alle mit *S. haematobium*-infizierten Kinder waren nicht gleichzeitig mit *S. mansoni* infiziert.

## **Größe und Gewicht**

Für die Perzentileneinordnung wurden zum Vergleich deutsche Standards verwendet, die nicht vollständig auf die Bevölkerung der subsaharischen Zone übertragbar sind, doch mit Hilfe des Body-mass-Index (BMI), der das Verhältnis von Gewicht zu Größe berücksichtigt, kann eine ungefähre Aussage über den Ernährungszustand der Kinder getroffen werden.

Der niedrige durchschnittliche Perzentilenwert des BMI von rund 10 spricht für eine ausgesprochene Untergewichtigkeit ohne Berücksichtigung eines eventuellen Wachstumsrückstands.

Eine repräsentative Studie über den Ernährungszustand von Schulkindern des Magudistrikts - einem benachbarten Distrikt der Mwanzaregion - zeigte bei 52,5 % der Kinder eine Wachstumsverzögerung und bei 43,0 % Untergewicht (Lwambo *et al.* 2000). Bei untergewichtigen mexikanischen Kindern mit nachgewiesenem Mikronährstoffmangel hat

man die Essgewohnheiten beobachtet und es zeigte sich, dass Protein stellte nur einen sehr geringen Anteil an der Nahrung darstellte (Allen *et al.* 2000). In Tansania liegen Untersuchungen der Nahrungszusammensetzung nur für eine kleinere Gruppe aller Altersstufen aus dem Ilala-Distrikt bei Dar-es-Salaam vor (Mazengo *et al.* 1997). 15 % der Untersuchten aus der ländlichen Region erreichten nicht die von der WHO/FAO minimale Grenze der empfohlen Energie- und Proteinaufnahmemenge. In der subsaharischen Zone sind 42 % der Kinder unterernährt (UNICEF 1998). Untersuchungen in Tansania zeigen, dass 44 % der tansanischen Kinder in ihrer Entwicklung zurückgeblieben und 29 % untergewichtig sind, wobei unter der ländlichen Bevölkerung der Anteil entwicklungsverzögerter Kinder sogar bei 48 % und der Anteil untergewichtiger Kinder bei 31 % liegt (TRCHS 2000; UNICEF 2002). In der Mwanzaregion sind laut WHO 21 % der 0- bis 5-jährigen extrem untergewichtig (WHO 2001).

Protein-Energie-Unterernährung ist weltweit die häufigste Ursache eines Immunschwaches (DelaFuente 1991). Die Anzahl der T-Zellen ist vermindert, während die Anzahl der B-Lymphozyten normal oder leicht erhöht ist. Innerhalb der T-Zell-Subpopulation sind die T-Helferzellen vermindert bei nur mäßiger Verminderung der zytotoxischen T-Zellen. T-Helferzellen sind verantwortlich für die Stimulation der B-Zellen. Der Quotient CD4- zu CD8-T-Zellen, der im Normalfall zwei beträgt, sinkt in Extremfällen bis zu unter eins (Woodward 1998). In einer tierexperimentellen Studie von Lima und Mitarbeitern (1998) konnte eine verminderte Wirksamkeit von Praziquantel bei proteindefizient ernährten gegenüber gleichartig nur proteinausreichend ernährten Nagern gezeigt werden. In der Nahrung der Tiere waren Vitamine und Spurenelemente in adäquater Menge enthalten.

Um eine durch Mangelernährung ausgelöste Immunsuppression aufzuheben, ist demnach außer der Gabe von Mikronährstoffen, eine adäquate Energie- und Proteinzufuhr notwendig.

## Ausblick

Aus der dargestellten Literatur geht hervor, dass es bis jetzt nicht gelungen ist, eine Wirkung von Mikronährstoffen auf eine Infektion oder eine Immunmodulation während einer Infektion mit Schistosomen nachzuweisen. Auf diesem Gebiet sollten weitere Untersuchungen stattfinden mit ausreichender Probandenzahl und eventuell unter Einschluss weiterer Untersuchungsparameter wie zum Beispiel dem Mikronährstoffstatus vor und nach Behandlung. Um den Ernährungs- und Entwicklungszustand tansanischer Kinder richtig einzuschätzen zu können, wäre es sinnvoll, entsprechende Wachstumskurven zu erstellen. Außerdem fehlen bis jetzt Richtlinien, wie und mit welchen Mengen ein Mikronährstoffmangel zu behandeln sei. Aber auch die physiologischen und pathologischen Veränderungen des Mikronährstoffstatus während Infektionen sollten weiter geklärt werden.

Bei anderen Infektionen ist der Gewinn durch die Gabe von einzelnen Mikronährstoffen eindeutig. So werden die Überlebenschancen bei mit Masern erkrankten Kindern durch Vitamin A Gaben erhöht und die Krankheitssymptome gelindert (Barclay *et al.* 1987; Hussey und Klein 1990). Der Einsatz von Mikronährstoffpräparaten bei Parasiteninfektionen brachte bis jetzt keine eindeutig bewiesenen Vorteile auf den Verlauf dieser Infektionen.

Auch wenn hier kein Effekt auf eine Infektion mit *S. haematobium* gefunden werden konnte, sind doch allgemeine positive Effekte von Mikronährstoffsupplementierungen bei Kindern in Entwicklungsländern, die an multiplen Infektionen und Mikronährstoffdefiziten leiden, nachgewiesen worden. So zeigten Doppelblindstudien mit großen Fallzahlen eine Verbesserung von Wachstum (Friis *et al.* 1997c) bei gleichzeitiger Reduzierung von Krankheitssymptomen (Umeta *et al.* 2000; Juyal *et al.* 2004) oder eine Verbesserung der kognitiven Entwicklung (Harahap *et al.* 2000).

## 6 Zusammenfassung

Blasenbilharziose, eine tropische Parasiteninfektion, wird durch Pärchenegel der Art *Schistosoma haematobium* übertragen und ist in manchen Regionen die zweithäufigste Infektionskrankheit nach Malaria. Kinder zwischen acht und 14 Jahren sind am höchsten infiziert und tragen damit entscheidend zur Aufrechterhaltung des Entwicklungszyklus' bei. Die Verbreitung der Infektion hängt eng mit Lebensgewohnheiten und Hygiene der Menschen zusammen.

Die Behandlung mit Praziquantel bewirkt, dass die Eiausscheidung drastisch reduziert und damit das Hauptsymptom, die Hämaturie, gelindert wird und Folgeerkrankungen wie Obstruktionen der Harnwege und das Blasenkarzinom verhindert werden. Praziquantel ist ein gut verträgliches Medikament, welches die Oberfläche der adulten Schistosomen schädigt und in Folge dessen die erfolgreiche Immunabwehr gegen die Parasiten ermöglicht. Mikronährstoffe, die Mineralstoffe und Vitamine zusammenfassen, sind wichtig für die Funktion des Immunsystems. In Endemiegebieten der Bilharziose ist Unterernährung meist weit verbreitet. Das schließt in hohem Maße die Mangelversorgung an Mikronährstoffen mit ein.

In dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob durch eine Mikronährstoffgabe erstens die Therapie der Blasenbilharziose mit Praziquantel verbessert werden kann und zweitens Reinfektionen mit *S. haematobium* vermindert werden können.

Um hochinfizierte Kinder zu identifizieren, wurden in einer Querschnittsstudie insgesamt 973 Schulkinder zwischen acht und 14 Jahren in zehn Grundschulen untersucht. 331 hochinfizierte Kinder mit einer Eiausscheidung ab 30 Eier/10 ml Urin wurden in die randomisierte Interventionsstudie eingeschlossen. Die Interventionsgruppe erhielt täglich über vier Wochen ein kommerziell erhältliches Mikronährstoffpräparat, das alle wichtigen Vitamine und Spurenelemente enthielt.

Anschließend wurden beide Studiengruppen mit Praziquantel behandelt und zwei Wochen nach der medikamentösen Behandlung der Therapieerfolg verglichen. Es schieden noch 48 % der Kinder der Interventionsgruppe Eier im Urin aus mit einer mittleren Infektionsstärke von 1,0 Eier/10 ml Urin. In der Kontrollgruppe waren noch 43 % der Kinder mit einer mittleren Infektionsstärke von 1,8 Eier/10 ml Urin infiziert. Statistisch ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen.

Nach weiteren sechs Monaten sollten die Kinder nochmalig auf Eier im Urin untersucht werden, um Reinfektionen festzustellen. Fehlende bzw. spärliche Niederschläge machten jedoch Neuinfektionen fast unmöglich, da sich kaum Wasserstellen gebildet hatten, welche die Habitate der Süßwasserschnecke *Bulinus nasutus* - dem Zwischenwirt von *S. haematobium* im Untersuchungsgebiet - darstellen. Nach zehn Monaten waren 11 % der Kinder der Interventionsgruppe mit einer mittleren Infektionsstärke von 3,3 Eier/10 ml Urin reinfiziert und 10 % der Kontrollgruppe mit einer mittleren Infektionsstärke von 1,3 Eier/10 ml Urin. Es ließ sich kein statistischer Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen feststellen.

Die Annahme, dass durch die Supplementierung von Mikronährstoffen der Therapieerfolg verbessert werden würde, konnte hier nicht bestätigt werden. Andere Untersuchungen lassen vermuten, dass die Therapie zwar an das Funktionieren des Immunsystems gebunden ist, jedoch erst bei schweren Defiziten des Immunsystems eingeschränkt ist.

Die Frage, ob sich durch eine Mikronährstoffgabe die Reinfektionen verringern lassen, konnte aufgrund der Dürre in den Jahren 1999 und 2000 und durch das damit deutlich herabgesetzte Infektionsrisiko der Kinder sowie die zeitlich verschobenen Nachuntersuchungen nicht schlüssig beantwortet werden.

## 7 Literaturverzeichnis

- Allen LH, Rosado JL, Casterline JE, López P, Muñoz E, Garcia OP, Martinez H (2000). Lack of hemoglobin response to iron supplementation in anemic Mexican preschoolers with multiple micronutrient deficiencies. *Am J Clin Nutr* 71: 1485-1494
- AMMP (1997). The Policy Implications of Adult Morbidity and Mortality End of Phase 1 Report. URL: [http://www.ncl.ac.uk/ammp/project\\_outputs/phase1.html](http://www.ncl.ac.uk/ammp/project_outputs/phase1.html)
- Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (2004). URL: <http://www.a-g-a.de/aga>
- Baalawy SS, Moyo HG (1970). Studies on the population dynamics of *B. (P.) nasutus* and natural *S. haematobium* infection rates in relation to rainfall at Misungwi and Usagara, Mwanza. *East Afr Med J* 47: 472-478
- Barclay AJ, Foster A, Sommer A (1987). Vitamin A supplements and mortality related to measles: a randomized clinical trial. *Br Med J* 31: 294-296
- Bates CJ, Powers HJ, Lamb WH, Gelman W, Webb E (1987). Effect of supplementary vitamins and iron on malaria indices in rural Gambian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 81: 286-291
- Baum MK, Miguez-Burbano MJ, Campa A, Shor-Posner G (2000). Selenium and interleukins in persons infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 182 Suppl 1: 69-73
- Baumgartner ER, Suormala T (1999). Inherited defects of biotin metabolism. *BioFactors* 10: 287-290
- Beard JL (2001). Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 131: 568-579
- Beasley NM, Tomkins AM, Hall A, Kihamia CM, Lorri W, Nduma B, Issae W, Nokes C, Bundy DA (1999). The impact of population level deworming on the haemoglobin levels of schoolchildren in Tanga, Tanzania. *Trop Med Int Health* 4: 744-750
- Bender DA (1999). Non-nutritional uses of vitamin B6. *Br J Nutr* 81: 7-20

- Bendich A (1990). Antioxidant micronutrients and immune responses. *Ann N Y Acad Sci* 587: 168-180
- Bloem MW, Wedel M, Egger RJ (1990). Mild vitamin A deficiency and risk of respiratory tract diseases and diarrhea in preschool and school children in northeastern Thailand. *Am J Epidemiol* 131: 332-339
- Brabin BJ, van den Berg H, Nijmeyer F (1986). Folic acid, cobalamin, and hematological status during pregnancy in rural Kenya: the influence of parity, gestation, and *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Clin Nutr* 43: 803-815
- Bradley DJ, McCullough FS (1973). Egg output stability and the epidemiology of *Schistosoma haematobium*. II. An analysis of the epidemiology of endemic *S. haematobium*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 67 : 491-500
- Brindley PJ, Sher A (1987). The chemotherapeutic effect against *Schistosoma mansoni* is dependent on host antibody response. *J Immunol* 136: 215-220
- Brooker S, Hay SI, Issae W, Hall A, Kihamia CM, Lwambo NJ, Wint W, Rogers DJ, Bundy DA (2001). Predicting the distribution of urinary schistosomiasis in Tanzania using satellite sensor data. *Trop Med Int Health* 6: 998-1007.
- Bundy DA, Guyatt HL (1992). Cost analysis of schistosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 86: 646-648.
- Butterworth AE (1998). Schistosomiasis. *Br Med Bull* 54: 357-368
- Butterworth AE, Capron M, Cordingley JS, Dalton PR, Dunne DW, Kariuki HC, Kimani G, Koech D, Mugambi M, Ouma JH (1985). Immunity after treatment of human *schistosomiasis mansoni*. II. Identification of resistant individuals, and analysis of their immune responses. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 79: 393-408
- Butterworth AE, Sturrock RF, Ouma JH, Mbugua GG, Fulford AJ, Kariuki HC, Koech D (1991). Comparison of different chemotherapy strategies against *Schistosoma mansoni* in Machakos District, Kenya: effects on human infection and morbidity. *Parasitology* 103: 339-355.

- Butterworth AE, Wassom DL, Gleich GJ, Loegering DA, David JR (1979). Damage to schistosomula of *Schistosoma mansoni* induced directly by eosinophil major basic protein. *J Immunol* 122: 221-229.
- Butterworth AE. (1993). Immunology in Schistosomes. aus: Jordan P, Webbe G, Sturrock RF. Human Schistosomiasis, CAB International, Wallingford: 331-358
- Carr AC, Frei B (1999). Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr* 69: 1086-1107
- CIA (2002). The World Factbook 2002.  
URL: <http://www.cia.gov/cia/publications/factbook/geos/tz.html>
- Coffman RL, Varkila K, Scott P, Chatelain R (1991). Role of cytokines in the differentiation of CD4<sup>+</sup> T-cell subsets in vivo. *Immunol Rev* 123: 189-207.
- Coutinho EM, Abath FG, Barbosa CS, Domingues AL, Melo MC, Montenegro SM, Lucena MA, Romani SA, Souza WV, Coutinho AD (1997). Factors involved in *Schistosoma mansoni* infection in rural areas of northeast Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 92: 707-15.
- Dallman PR (1986). Biochemical basis for the manifestations of iron deficiency. *Ann Rev Nutr* 6: 13-40
- Davis A (1996). Schistosomiasis. aus: Cook GC, editor. Manson's Tropical Diseases. 20.Auflage. London: Saunders 1413-1456
- De Clercq D, Vercruysse J, Kongs A, Verle P, Dompnier JP, Faye PC (2002). Efficacy of artesunate and praziquantel in *Schistosoma haematobium* infected schoolchildren. *Acta Trop* 82: 61-66
- Deghaidy FS, Mahklady FA, Makhlouf LM, el-Ayat AA (1989). Serum zinc and copper levels in bilharzial patients. *J Egypt Soc Parasitol* 19: 205-209
- Delafuente JC (1991). Nutrients and immune responses. *Rheum Dis Clin N Am* 17: 203-212
- Dhur A, Galan P, Hercberg S (1990). Relationship between selenium, immunity and resistance against infection. *Comp Biochem Physiol C* 96: 271-280



- Dijkhuizen MA, Wieringa FT, West CE, Martuti S, Muhilal (2001). Effects of iron and zinc supplementation in Indonesian infants on micronutrient status and growth. *J Nutr* 131: 2860-2865
- Doenhoff MJ, Mussallam R, Bain J, McGregor A (1979). *Schistosoma mansoni* infections in T-cell deprived mice, and the ameliorating affect of administering homologous chronic infection serum. *Am J Trop Med Hyg* 28: 260-273
- Dönges J (1988). Parasitologie. Mit besonderer Berücksichtigung humanpathogener Formen. Stuttgart: Thieme-Verlag. „*Schistosoma haematobium*, Erreger der Urogenital-bilharziose“: 190-197
- Dossa RA, Ategbo EA, Van Raaij JM, de Graaf C, Hautvast JG (2001). Multivitamin-multimineral and iron supplementation did not improve appetite of young stunted and anemic Beninese children. *J Nutr* 131: 2874-2879
- Doumenge JP, Mott KE, Cheung C (1987). Atlas of the Global Distribution of Schistosomiasis. Bordeaux: Presses Universitaires de Bordeaux
- DTG (2002). Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit. URL: <http://awmf.org/ll/trop0011.htm>
- Dutta P (1991). Enhanced uptake and metabolism of riboflavin in erythrocytes infected with *Plasmodium falciparum*. *J Protozool* 38: 479-483
- Dutta P, Pinto J, Rivlin R (1985). Antimalarial effects of riboflavin deficiency. *Lancet* 2 (8463): 1040-1043
- Ekvall H, Premji Z, Bjorkman A (2000). Micronutrient and iron supplementation and effective antimalarial treatment synergistically improve childhood anaemia. *Trop Med Int Health* 5: 696-705
- Erickson KL, Medina EA, Hubbard NE (2000). Micronutrients and innate immunity. *J Infect Dis* 182 Suppl 1: 5-10
- Failla ML, Hopkins RG (1998). Is low copper status immunosuppressive? *Nutr Rev* 56: 59-64

- Fallon PG, Cooper RO, Probert AJ, Doenhoff MJ (1992). Immune-dependent chemotherapy of schistosomiasis. *Parasitology 105 Suppl*: 41-48
- FAO (2002). Counting the hungry: latest estimates. The State of Food Insecurity in the World. URL: [http://www.euronaid.nl/latest/archive/fs\\_insecurity\\_2002.pdf](http://www.euronaid.nl/latest/archive/fs_insecurity_2002.pdf)
- Fawzi WW, Mbise R, Spiegelman D, Fataki M, Hertzmark E, Ndossi G (2000). Vitamin A supplements and diarrheal and respiratory tract infections among children in Dar es Salaam, Tanzania. *J Pediatr 137*: 660-667
- Fleming AF, Werblinska B (1982). Anaemia in childhood in the quinea savanna of Nigeria. *Ann Trop Paediatr 2*: 161-173
- Friis H, Ndhlovu P, Kaondera K, Sandstrom B, Michaelsen KF, Vennervald BJ, Christensen NO (1996). Serum concentration of micronutrients in relation to schistosomiasis and indicators of infection: a cross-sectional study among rural Zimbabwean schoolchildren. *Eur J Clin Nutr 50*: 386-391
- Friis H, Mwaniki D, Omondi B, Muniu E, Magnussen P, Geissler W, Thiong'o F, Michaelsen KF (1997a). Serum retinol concentrations and *Schistosoma mansoni*, intestinal helminths, and malarial parasitemia: a cross-sectional study in Kenyan preschool and primary school children. *Am J Clin Nutr 66*: 665-671
- Friis H, Ndhlovu P, Mduluza T, Kaondera K, Sandstrom B, Michaelsen KF, Vennervald BJ, Christensen NO (1997b). The impact of zinc supplementation on *Schistosoma mansoni* reinfection rate and intensities: a randomized, controlled trial among rural Zimbabwean schoolchildren. *Eur J Clin Nutr 51*: 33-37
- Friis H, Ndhlovu P, Mduluza T, Kaondera K, Sandström B, Michaelsen KF, Vennervald BJ, Christensen NO (1997c). The impact of zinc supplementation on growth and body composition: a randomized, controlled trial among rural Zimbabwean schoolchildren. *Eur J Clin Nutr 51*: 38-45
- Gibson RS, Huddle JM (1998). Suboptimal zinc status in pregnant Malawian women: its association with low intakes of poorly available zinc, frequent reproductive cycling, and malaria. *Am J Clin Nutr 67*: 702-709

- Grazioso CF, Isalgue M, de Ramirez I, Ruz M, Solomons NW (1993). The effect of zinc supplementation on parasitic reinfestation of Guatemalan schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 57: 673-678
- Grogan JL, Kremsner PG, Deelder AJ, Yazdanbakhsh M (1996). Elevated proliferation and interleukin-4 release from CD4<sup>+</sup> cells after chemotherapy in human *Schistosoma haematobium* infection. *Eur J Immunol* 26: 1365-1370
- Hagan P, Blumenthal UJ, Dunn D, Simpson AJ, Wilkins HA (1991). Human IgE, IgG4 and resistance to reinfection with *Schistosoma haematobium*. *Nature* 351: 243-245.
- Hagan P (1992). Reinfection, Exposure and Immunity in Human Schistosomiasis. *Parasitology Today* 8: 12-16
- Hall A, Bobrow E, Brooker S, Jukes M, Nokes K, Lambo J, Guyatt H, Bundy D, Adjei S, Wen ST, Satoto, Subagio H, Rafiluddin MZ, Miguel T, Moulin S, de Graft Johnson J, Mukaka M, Roschnik N, Sacko M, Zacher A, Mahumane B, Kihamia C, Mwanri L, Tatala S, Lwambo N, Siza J, Khanh LN, Khoi HH, Toan ND (2001). Anaemia in schoolchildren in eight countries in Africa and Asia. *Public Health Nutr* 4: 749-756
- Hambidge M (2000). Human zinc deficiency. *J Nutr* 130 Suppl:1344-1349
- Harahap H, Jahari AB, Husaini MA, Saco-Pollitt C, Pollitt E (2000). Effects of an energy and micronutrient supplement on iron deficiency anemia, physical activity and motor and mental development in undernourished children in Indonesia. *Eur J Clin Nutr* 54: 114-119
- Harder A (2002). Chemotherapeutic approaches to schistosomes: current knowledge and outlook. *Parasitol Res* 88: 395-397
- Harvey PW, Heywood PF, Nesheim MC, Galme K, Zegans M, Habicht JP, Stephenson LS, Radimer KL, Brabin B, Forsyth K (1989). The effect of iron therapy on malarial infection in Papua New Guinean school children. *Am J Trop Med Hyg* 40: 12-18
- Hatz C, Mayombana C, de Savigny D, MacPherson CNL, Koella JC, Degrémont A (1990). Ultrasound for detection of morbidity due to *Schistosoma haematobium* and its resolution following treatment with different doses of praziquantel. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 84: 84-88

- Hatz CF, Vennervald BJ, Nkulila T, Vounatsou P, Kombe Y, Mayombana C, Mshinda H, Tanner M (1998). Evolution of *Schistosoma haematobium*-related pathology over 24 months after treatment with praziquantel among school children in southeastern Tanzania. *Am J Trop Med Hyg* 59: 775-781
- Hogh B (1996). Clinical and parasitological studies on immunity to *Plasmodium falciparum* malaria in children. *Scand J Infect Dis Suppl* 102: 1-53
- Houssaini FS, Arnaud J, Richard MJ, Renversez JC, Favier A (1997). Evaluation du stress oxydant et des défenses antioxydantes chez l'enfant malnutri marocain. *Ann Nutr Metab* 41: 149-159
- Hussey GD, Klein M (1990). A randomized, controlled trial of vitamin A in children with severe measles. *N Engl J Med* 19: 160-164
- Institute of Medicine (1997). Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. The National Academies Press. URL: <http://www.iom.edu/>
- Institute of Medicine (2000a). Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. The National Academies Press. URL: <http://www.iom.edu/>
- Institute of Medicine (2000b). Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. The National Academies Press. URL: <http://www.iom.edu/>
- Institute of Medicine (2001). Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. The National Academies Press. URL: <http://www.iom.edu/>
- Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M (2001). "Immunobiology" 5. Auflage. Part I. An Introduction to Immunobiology and Innate Immunity 1. Basic Concepts in Immunology. New York and London: Garland Publishing
- Jaoko WG, Muchemi G, Oguya FO (1996). Praziquantel side effects during treatment of *Schistosoma mansoni* infected pupils in Kibwezi, Kenya. *East Afr Med J* 73: 499-501
- Jukes MC, Nokes CA, Alcock KJ, Lambo JK, Kihamia C, Ngorosho N, Mbise A, Lorri W, Yona E, Mwanri L, Baddeley AD, Hall A, Bundy DA; Partnership for Child

- Development (2002). Heavy schistosomiasis associated with poor short-term memory and slower reaction times in Tanzanian schoolchildren. *Trop Med Int Health* 7: 104-117
- Julien MR, Gomes A, Varandas L, Rodrigues P, Malveiro F, Aguiar P, Kolsteren P, Stuyft P, Hildebrand K, Labadarios D, Ferrinho P (1999). A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of vitamin A in Mozambican children hospitalized with nonmeasles acute lower respiratory tract infections. *Trop Med Int Health* 4 :794-800
- Juyal R, Osmamy M, Black RE, Dhingra U, Sarkar A, Dhingra P, Verma P, Marwah D, Saxsena R, Menon VP, Sazawal S (2004). Efficacy of micronutrient fortification of milk on morbidity in pre-school children and growth - a double blind randomised controlled trial. *Asia Pac J Clin Nutr* 13: 44
- Kabyemela EA, Swinkels LM, Chuwa MM, Ross HA, Dolmans RW, Benraad TJ (1996). Thyroid function studies in normal pregnant Tanzanian women. *Am J Trop Med Hyg* 54: 58-61
- Kahama AI, Odek AE, Kihara RW, Vennervald BJ, Kombe Y, Nkulila T, Hatz CF, Ouma JH, Deelder AM (1999). Urine circulating soluble egg antigen in relation to egg counts, hematuria, and urinary tract pathology before and after treatment in children infected with *Schistosoma haematobium* in Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 61: 215-219
- King CH, Lombardi G, Lombardi C, Greenblatt R, Hodder S, Kinyanjui H (1988). Chemotherapy based control of *schistosomiasis haematobia*. I. Metrifonate versus praziquantel in control of intensity and prevalence of infection. *Am J Trop Med Hyg* 39: 295-305
- King CL, Nutman TB (1993). Cytokines and immediate hypersensitivity in protective immunity to helminth infection. *Infect Agent Dis* 12: 103-108
- Kochanowski BA, Sherman AR (1985). Cellular growth in iron-deficient rats: effect of pre- and post-weanling iron repletion. *J Nutr* 115: 279-287
- Koski KG, Scott ME (2001). Gastrointestinal nematodes, nutrition and immunity: breaking the negative spiral. *Ann Rev Nutr* 21: 297-321
- Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A,

- Remer T, Schaefer F, Wittchen H, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J (2001). Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 149: 807-818
- Kruger FJ (1991). Pilot study of the potential use of leucocyte adherence to *Schistosoma haematobium* eggs as an indication of immunity to reinfection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 85: 83
- Kurtzhals JA, Addae MM, Akanmori BD, Dunyo S, Koram KA, Appawu MA, Nkrumah FK, Hviid L (1999). Anaemia caused by asymptomatic *Plasmodium falciparum* infection in semi-immune African schoolchildren. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 93: 623-627
- Latham Mc, Stephenson LS, Kurz KM, Kinoti SM (1990). Metrifonate or Praziquantel treatment improves physical fitness and appetite of Kenyan schoolboys with *Schistosoma haematobium* and hookworm infection. *Am J Trop Med Hyg* 43: 170-179
- Lawn SD, Karanja DM, Mwinzia P, Andove J, Colley DG, Folks TM, Secor WE (2000). The effect of treatment of schistosomiasis on blood plasma HIV-1 RNA concentration in coinfecting individuals. *AIDS* 14: 2437-2443
- Lima SF, Souza CT, Vieira LQ, Coelho PM (1998). Protein deficiency impairs the schistosomicidal action of praziquantel. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 93 Suppl 1: 271-272
- Look MP, Rockstroh JK, Rao GS, Kreuzer KA, Spengler U, Sauerbruch T (1997). Serum selenium versus lymphocyte subsets and markers of disease progression and inflammatory response in human immunodeficiency virus-1 infection. *Biol Trace Elem Res* 56: 31-41
- Lwambo NJ (1988). Transmission of urinary schistosomiasis in Sukumaland, Tanzania. 1. Snail infection rates and incidence of infection in school children. *J Helminthol* 62: 213-217.
- Lwambo NJ, Siza JE, Brooker S, Bundy DA, Guyatt H (1999). Patterns of concurrent hookworm infection and schistosomiasis in schoolchildren in Tanzania. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 93: 497-502

- Lwambo NJ, Brooker S, Siza JE, Bundy DA, Guyatt H (2000). Age patterns in stunting and anaemia in African schoolchildren: a cross-sectional study in Tanzania. *Eur J Clin Nutr* 54: 36-40
- Magesa SM, Mdira KY, Babiker HA, Alifrangis M, Farnert A, Simonsen PE, Bygbjerg IC, Walliker D, Jakobsen PH (2002). Diversity of *Plasmodium falciparum* clones infecting children living in a holoendemic area in north-eastern Tanzania. *Acta Trop* 84: 83-92
- Manson-Bahr PEC, Apted FIC (1982). Manson's tropical diseases. Baillière Tindall, 18. Auflage: "Trematode infections": 206-242
- Mansour MM, Francis WM, Farid Z (1985). Prevalence of latent iron deficiency in patients with chronic *S. mansoni* infection. *Trop Geogr Med* 37: 124-128.
- Mao X, Yao G (1992). Effect of vitamin C supplementations on iron deficiency anemia in Chinese children. *Biomed Environ Sci* 5: 125-129
- Mazengo MC, Simell O, Lukmanji Z, Shirima R, Karvetti RL (1997). Food consumption in rural and urban Tanzania. *Acta Trop* 68: 313-326
- McCullough FS (1972). The distribution of *Schistosoma mansoni* and *S. haematobium* in East Africa. *Trop Geogr Med* 24: 199-207
- Mejia LA, Chew F (1988). Hematological effect of supplementing anemic children with vitamin A alone and in combination with iron. *Am J Clin Nutr* 48: 595-600
- Meydani SN, Ribaya-Mercado JD, Russell RM, Sahyoun N, Morrow FD, Gershoff SN (1991). Vitamin B-6 deficiency impairs interleukin 2 production and lymphocyte proliferation in elderly adults. *Am J Clin Nutr* 53: 1275-1280
- Moriguchi S, Muraga M (2000). Vitamin E and Immunity. *Vitamins and Hormones* 59: 305-336
- Mosha TCE, Laswai HS, Tetens I (2000). Nutritional composition and micronutrient status of home made and commercial weaning foods consumed in Tanzania. *Plant Foods Hum Nutr* 55: 185-205

- Muller K, Gram J, Bollerslev J, Diamant M, Barington T, Hansen MB, Bendtzen K (1991). Down regulation of monocyte functions by treatment of healthy adults with 1-alpha, 25-dihydroxy vitamin D3. *Int J Immunopharmacol* 13: 525-530
- Murray MJ, Murray AB, Murray MB, Murray CJ (1978). The adverse effect of iron repletion on the course of certain infections. *Br Med J* 2: 1113-1115
- Mutapi F, Ndhlovu PD, Hagan P, Woolhouse ME (1998). Changes in specific anti-egg antibody levels following treatment with praziquantel for *Schistosoma haematobium* infection in children. *Parasite Immunol* 20: 595-600
- Mutapi F, Ndhlovu PD, Hagan P, Woolhouse ME (1999). A comparison of re-infection rates with *Schistosoma haematobium* following chemotherapy in areas with high and low levels of infection. *Parasite Immunol* 21: 253-259
- Mutapi F, Mduluzi T, Ndhlovu PD (2002). The effect of treatment on the age-antibody relationship in children infected with *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma haematobium*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97 (Suppl.1): 173-180
- Mwanri L, Worsley A, Masika J (2001). School and anaemia prevention: current reality and opportunities - a Tanzanian case study. *Health Promot Internation* 16: 321-331.
- N'Goran EK, Utzinger J, N'Guessan AN, Muller I, Zamble K, Lohourignon KL, Traore M, Sosthene BA, Lengeler C, Tanner M (2001). Reinfection with *Schistosoma haematobium* following school-based chemotherapy with praziquantel in four highly endemic villages in Cote d'Ivoire. *Trop Med Int Health* 6 :817-825.
- N'Goran EK, Gnaka HN, Tanner M, Utzinger J (2003). Efficacy and side-effects of two praziquantel treatments against *Schistosoma haematobium* infection, among schoolchildren from Cote d'Ivoire. *Ann Trop Med Parasitol* 97: 37-51
- Odunukwe NN, Salako LA, Okany C, Ibrahim MM (2000). Serum ferritin and other haematological measurements in apparently healthy adults with malaria parasitaemia in Lagos, Nigeria. *Trop Med Int Health* 5: 582-586
- Ofoezie IE (2000). Patterns of reinfection following praziquantel treatment of urinary schistosomiasis at a period of low transmission. *Acta Trop* 25: 123-126



- Olsen A, Nawiri J, Friis H (2000). The impact of iron supplementation on reinfection with intestinal helminths and *Schistosoma mansoni* in western Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 94: 493-499
- Oppenheimer SJ, Gibson FD, Macfarlane SB, Moody JB, Harrison C, Spencer A, Bunari O (1986). Iron supplementation increases prevalence and effects of malaria: report on clinical studies in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 80: 603-612
- Partnership for Child Development (1998). The health and nutritional status of schoolchildren in Africa: evidence from school-based health programmes in Ghana and Tanzania. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 92 : 254-261
- Partnership for Child Development (1999). Self-diagnosis as a possible basis for treating urinary schistosomiasis: a study of schoolchildren in a rural area of the United Republic of Tanzania. *Bulletin of the World Health Organization* 77: 477-483
- Percival SS (1998). Copper and immunity. *Am J Clin Nutr* 67: 1064-1068
- Prasad AS (2000). Effects of Zinc Deficiency on Th1 and Th2 Cytokine Shifts. *J Inf Dis* 182: 62-68
- Prua A, Daouda H, Develoux M, Sellin B, Galan P, Hereberg S (1992). Consequences of *Schistosoma haematobium* infection on the iron status of schoolchildren in Niger. *Am Med Trop Med Hyg* 47: 291-297.
- Pugh RNH, Teesdale CH (1983). Single dose oral treatment in urinary schistosomiasis: a double blind trial. *BMJ* 286: 429-432
- Reimert CM, Mshinda HM, Hatz CF, Kombe Y, Nkulila T, Poulsen LK, Christensen NO, Vennervald BJ (2000). Quantitative assessment of eosinophiluria in *Schistosoma haematobium* infections: a new marker of infection and bladder morbidity. *Am J Trop Med Hyg* 62: 19-28
- Roberts M, Butterworth AE, Kimani G, Kamau T, Fulford AJ, Dunne DW, Ouma JH, Sturrock RF (1993). Immunity after treatment of human schistosomiasis: association between cellular responses and resistance to re-infection. *Infection and Immunity* 61: 4984-4993

- Rook GAW, Hernandez-Pando R, Lightman SL (1994). Hormones, peripherally activated prohormones and regulation of the Th1/Th2 balance. *Immunol Today* 15: 301-303
- Roy M, Kiremidjian-Schumacher L, Wishe HI, Cohen MW, Stotzky G (1993). Selenium supplementation enhances the expression of interleukin 2 receptor subunits and internalization of interleukin 2. *Proc Soc Exp Biol Med* 202: 295-301
- Ruffer M (1910). Note on the presence of *Bilharzia haematobium* in Egyptian mummies of the twentieth dynasty (1200-1000 B.C.). *Br Med J* 1: 16
- Sabah AA, Fletcher C, Webbe G, Doenhoff MJ (1985). *Schistosoma mansoni*: reduced efficacy of chemotherapy in infected T-cell deprived mice. *Exp Parasitol* 60: 348-354.
- Sandberg AS (2002). Bioavailability of minerals in legumes. *Br J Nutr.* 88 Suppl.3: 281-285
- Schlesinger L, Arevalo M, Arredondo S, Lonnerdal B, Stekel A (1993). Zinc supplementation impairs monocyte function. *Acta Paediatr* 82: 734-738
- Semba RD (1999). Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections. *Proc Nutr Soc* 58: 719-727
- Shankar AH, Prasad AS (1998). Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* 68: 447-463
- Shankar AH (2000). Nutritional modulation of malaria morbidity and mortality. *J Infect Dis* 182 Suppl 1: 37-53
- Smith AW, Hendrickse RG, Harrison C, Hayes RJ, Greenwood BM (1989). The effects on malaria of treatment of iron-deficiency anaemia with oral iron in Gambian children. *Ann Trop Paediatr* 9: 17-23
- Smith JC, Brown ED, McDaniel EG, Chan W (1976). Alterations in vitamin A metabolism during zinc deficiency and food and growth restriction. *J Nutr* 106: 569-572
- Spear AT, Sherman AR (1992). Iron deficiency alters DMBA-induced tumor burden and natural killer cell cytotoxicity rats. *J Nutr* 122: 46-55
- Squires N (2000). Interventions for treating *schistosomiasis haematobium*. *Cochrane Database Syst Rev* CD000053.

- Stephenson LS (1993). The impact of schistosomiasis on human nutrition. *Parasitology* 107 Suppl: 107-123.
- Stephenson LS (1994). Helminth parasites, a major factor in malnutrition. *World Health Forum* 15: 169-172
- Stoltzfus RJ, Chwaya HM, Tielsch JM, Schulze KJ, Albonico M & Savioli L (1997). Epidemiology of iron deficiency anemia in Zanzibari schoolchildren: the importance of hookworms. *Am J Clin Nutr* 65: 153–159
- Stoltzfus RJ, Albonico M, Chwaya HM, Tielsch JM, Schulze KJ, Savioli L (1998). Effects of the Zanzibar school-based deworming program on iron status of children. *Am J Clin Nutr* 68: 179-186
- Sturchler D, Tanner M, Hanck A, Betschart B, Gautschi K, Weiss N, Burnier E, Del Giudice G, Degremont A (1987). A longitudinal study on relations of retinol with parasitic infections and the immune response in children of Kikwawila village, Tanzania. *Acta Trop* 44: 213-227
- Talbott MC, Miller LT, Kerkvliet NI (1987). Pyridoxine supplementation: effect on lymphocyte responses in elderly persons. *Am J Clin Nutr* 46: 659-664
- Tatala S, Svanberg U, Mduma B (1998). Low dietary iron availability is a major cause of anemia: a nutrition survey in the Lindi District of Tanzania. *Am J Clin Nutr* 68: 171-178.
- Taylor EW (1995). Selenium and cellular immunity. Evidence that selenoproteins may be encoded. *Biol Trace Elem Res* 49: 85-95.
- Taylor RR, Allen SJ, Greenwood BM, Riley EM (1998). IgG3 antibodies to *Plasmodium falciparum* merozoite surface protein 2 (MSP2): increasing prevalence with age and association with clinical malaria. *Am J Trop Med Hyg* 58: 406-413
- TDHS (2002). Tanzania Demographic and Health Surveys.  
URL: <http://www.tanzania.go.tz/statisticsf.html>
- The Linus Pauling Institute (2003a). Micronutrient information center. Vitamin E.  
URL: <http://lpi.orst.edu>

- The Linus Pauling Institute (2003b). The New Recommendations for Dietary Antioxidants.  
URL: <http://lpi.oregonstate.edu/s-s00/recommend.html>
- Thurnham DI, Oppenheimer SJ, Bull R (1983). Riboflavin status and malaria in infants in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 77: 423-424
- Tjitra E, Suprianto S, Dyer M, Currie BJ, Anstey NM (1999). Field evaluation of the ICT malaria P.f/P.v immunochromatographic test for detection of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* in patients with a presumptive clinical diagnosis of malaria in eastern Indonesia. *J Clin Microbiol* 2412-2417
- TRCHS (2000). Tanzania Reproductive and Child Health Facility Survey, 1999.  
MEASURE Evaluation Technical Report Series, No. 7  
URL: [http://www.dec.org/pdf\\_docs/PNACM121.pdf](http://www.dec.org/pdf_docs/PNACM121.pdf)
- Umeta M, West CE, Haidar J, Deurenberg P, Hautvast JG (2000). Zinc supplementation and stunted infants in Ethiopia: a randomised controlled trial. *Lancet* 10 (9220): 2021-2026
- Underwood BA, Arthur P (1996). The contribution of vitamin A to public health. *FASEB J* 10: 1040-1048
- UNICEF (1998). The state of the world's children 1998. New York: Oxford University Press
- UNICEF (2002). Situation Analysis of Children in Tanzania.  
URL: <http://www.tzonline.org/pdf/situationanalysisofchildren.pdf>
- UNICEF (2004). Vitamin A. URL: [http://www.unicef.org/nutrition/facts\\_vitamina.html](http://www.unicef.org/nutrition/facts_vitamina.html)
- van den Biggelaar AH, Borrmann S, Kremsner P, Yazdanbakhsh M (2002). Immune responses induced by repeated treatment do not result in protective immunity to *Schistosoma haematobium*: interleukin (IL)-5 and IL-10 responses. *J Infect Dis* 186: 1474-1482
- van den Hombergh J, Dalderop E, Smit Y (1996). Does iron therapy benefit children with severe malaria-associated anaemia? A clinical trial with 12 weeks supplementation of oral iron in young children from the Turiani Division, Tanzania. *J Trop Pediatr* 42: 220-227

- Van Etten L, Kremsner PG, Krijger FW, Deelder AM (1997). Day-to-day variation of egg output and schistosome circulating antigens in urine of *Schistosoma haematobium*-infected school children from Gabon and follow-up after chemotherapy. *Am J Trop Med Hyg* 57: 337-341
- Vollenhoven I, Wetsteyn JC (1992). Chloroquine resistance of *Plasmodium falciparum* in Bukumbi, Tanzania. An in vivo study. *Trop Geogr Med* 44: 182-185
- Wagatsuma Y, Aryeetey ME, Sack DA, Morrow RH, Hatz C, Kojima S (1999). Resolution and resurgence of *schistosoma haematobium*-induced pathology after community-based chemotherapy in Ghana, as detected by ultrasound. *J Infect Dis* 179: 1515-1522
- Webbe G (1962). The Transmission of *Schistosoma haematobium* in an area of Lake Province, Tanganyika. *Bulletin of the World Health Organisation* 27: 59-85
- Weinmann BJ, Hermann D (1999). Studies on wound healing: effects of calcium d-pantothenate on the migration, proliferation, and protein synthesis of human dermal fibroblasts in culture. *Int J Vit Nutr Res* 69: 113-119
- WHO (1993). The control of schistosomiasis. Second report of the WHO Expert Committee. Geneva, World Health Organization. WHO Technical Report Series 830
- WHO (1998). Report Of The WHO Informal Consultation On Schistosomiasis Control, WHO/CDS/CPC/SIP/99.2
- WHO (2000). Global Water Supply and Sanitation Assessment 2000.  
URL: [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health](http://www.who.int/water_sanitation_health)
- WHO (2001). Global Database on Child Growth and Malnutrition.  
URL: <http://www.who.int/nutgrowthdb/>
- Wieringa FT, Dijkhuizen MA, West CE, Thurnham DI, Muhilal, Van der Meer JW (2003). Redistribution of vitamin A after iron supplementation in Indonesian infants. *Am J Clin Nutr* 77: 651-657
- Wilkins HA, Goll PH, Marshall TFD, Moore PJ (1984). Dynamics of *S. haematobium* infection in a Gambian Community. III. Acquisition and loss of infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 78: 227-232

- Wilkins HA, Blumenthal UJ, Hagan P, Hayes RJ, Tulloch S (1987). Resistance to reinfection after treatment of urinary schistosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 81: 29-35
- Woodward B (1998). Protein, calories, and immune defences. *Nutr Rev* 56: 84-92
- Woolhouse ME, Hagan P (1999). Seeking the ghost of worms past. *Nat Med* 5: 1225-1227.
- World Bank (1994). Enriching lives: overcoming vitamin and mineral malnutrition in developing countries: development in practice. World Bank, Washington, DC.
- World Bank (2003). World Development Indicators database.  
URL: <http://www.worldbank.org>
- Yamini B, Schillhorn van Veen TW (1998). Schistosomiasis and nutritional myopathy in a Brazilian tapir (*Tapirus terrestris*). *J Wildl Dis* 24: 703-707
- Young JD, Peterson CG, Venge P, Cohn ZA (1986). Mechanism of membrane damage mediated by human eosinophil cationic protein. *Nature* 321: 613-616
- Zlotkin S (2002). Current issues for the prevention and treatment of iron deficiency anemia. *Indian Pediatr* 39: 125-129

## 8 Anhang

### 8.1 Questionnaire

<b>NATIONAL INSTITUTE FOR MEDICAL RESEARCH, MWANZA</b> <b>Treatment of Schistosomiasis in Schoolchildren: Praziquantel versus Praziquantel plus micronutrients</b> <b>A randomized Controlled Trial</b>			
<hr/> (a) Date    __ / __ / __                      DD/MM/YY			
(b) ID number                      _____			
(c) Name of school. _____			
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="width: 45%;">           1. Nyangh'omango 2. Busagara 3. Bukumbi 4. Kilimo 5. Ukiriguru 6. Ng'ombe 7. Mapilinga 8. Igokelo 9. Buganda 10. Ngudama         </div> <div style="width: 45%;">           11. Wanzamiso 12. Bulolambeshi 13. Fella 14. Nyamatala 15. Mwagala 16. Mwalwigi 17. Fullo 18. Mbella 19. Mwambola 20. Mamaye         </div> </div>			
(d) Name of child _____			
(e) Standard (Class) _____ (e.g. 1,2,3,4 ... etc)			
(f) Sex _____ 1= Male, 2= Female			
(g) Age (year) _____ (h) Weight (Kg) _____ (i) Height (cm) _____			
<hr/> (j) Parasitological examination			
(i) Urine filtration for <i>S. haematobium</i> egg output/ 10ml urine			
DAY 1	No. viable _____	No. non-viable _____	SHAE _____
DAY 2	No. viable _____	No. non-viable _____	SHAE _____
DAY 3	No. viable _____	No. non-viable _____	SHAE _____
TOTA	No. viable _____	No. non-viable _____	SHAE _____
MEAN	No. viable _____	No. non-viable _____	SHAE _____
(ii) Stool for <i>S. mansoni</i> (by Kato fecal thick smear) Eggs/ gram of faeces			
Slide1 _____ Slide2 _____ Mean _____ EPG _____			
(iii) Blood smear for malaria parasites (Trophozoites/200 WBC) _____			
<hr/> (k) Hair sample _____ 1= Collected 0 = not collected			
(l) Treatment Group _____ 1= Micronutrient+Praziquantel 2= Praziquantel			

## 8.2 Tabellen und Abbildungen zu den Ergebnissen

### 8.2.1 Untersuchungen der Ausgangspopulation

**Tabelle 8.1:** Prävalenz und Infektionsstärke der infizierten Kinder in der Ausgangspopulation

Alter [Jahre]	Prävalenz [%]	Anteil Hochinfizierter [%]	Infektionsstärke der infizierten Kinder [Eier/10 ml Urin]
8	84	71	80
9	69	57	94
10	52	34	46
11	60	33	37
12	64	42	56
13	80	53	54
>13	77	46	46
gesamt	65	42	55

**Tabelle 8.2:** Prävalenz und Infektionsstärke der Ausgangspopulation in den Schulen

ID der Schule	Anzahl der untersuchten Kinder	Anteil Hochinfizierter [%]	Infektionsstärke [Eier/10 ml Urin]	Prävalenz [%]
#1	165	28	29	56
#3	157	15	60,5	24
#5	33	100	123	100
#6	138	49	58	72
#7	40	100	96,5	100
#8	86	43	44,5	72
#9	55	100	123	100
#10	74	36	28	77
#11	108	47	40	82
#13	117	28	30	55
ges	973	42	55	65



## 8.2.2 Grunduntersuchung

**Tabelle 8.3:** Anzahl der Jungen und Mädchen der Studiengruppen in den Altersgruppen

Alter	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe		
	Anzahl Jungen	Anzahl Mädchen	gesamt	Anzahl Jungen	Anzahl Mädchen	gesamt
8	2	9	11	4	9	13
9	7	4	11	5	7	12
10	13	10	23	11	4	15
11	17	9	26	12	13	25
12	30	12	42	24	15	39
13	12	9	21	10	4	14
>13	8	2	10	8	4	12
ges	89	55	144	74	56	130

**Tabelle 8.4:** Anzahl der Jungen und Mädchen der Studiengruppen in den Schulen

ID der Schule	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe		
	Anzahl Jungen	Anzahl Mädchen	gesamt	Anzahl Jungen	Anzahl Mädchen	gesamt
#1	13	4	17	8	3	11
#3	4	3	7	6	1	7
#5	5	5	10	7	4	11
#6	16	8	24	15	9	24
#7	9	3	12	11	3	14
#8	7	5	12	4	7	11
#9	9	13	22	7	14	21
#10	8	2	10	2	2	4
#11	9	8	17	8	8	16
#13	9	4	13	6	5	11
gesamt	89	55	144	74	56	130

**Tabelle 8.5:** Infektionsstärken in den Altersgruppen und in den Schulen

Alter [Jahre]	Infektionsstärke [Eier/10ml Urin]		ID der Schule	Infektionsstärke [Eier/10ml Urin]	
	Interventions- gruppe	Kontroll- gruppe		Interventions- gruppe	Kontroll- gruppe
8	91	104	#1	119	90
9	126	151	#3	123	111
10	99	95	#5	113	112
11	120	104	#6	86	89
12	125	112	#7	89	148
13	94	89	#8	95	99
>13	136	103	#9	153	117
gesamt	113	107	#10	155	131
			#11	120	91
			#13	88	120
			gesamt	113	107

### 8.2.3 Erste Nachuntersuchung

**Tabelle 8.6:** Prävalenz, Anzahl und Infektionsstärken der infizierten Kinder zur ersten Nachuntersuchung in den Altersgruppen

Alter	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe		
	Anzahl Infizierter	Prävalenz [%]	Infektionsstärke [Eier/10 ml Urin]	Anzahl Infizierter	Prävalenz [%]	Infektionsstärke [Eier/10 ml Urin]
8	7	64	1,3	6	46	1,9
9	2	18	2,5	7	58	1,7
10	12	52	2,4	6	40	0,8
11	13	50	1,0	10	40	5,4
12	23	55	2,3	20	51	1,0
13	7	33	0,3	6	43	6,8
>13	5	50	0,7	1	8	0,3
ges	69	48	1,3	56	43	2,0

**Tabelle 8.7:** Anzahl und Infektionsstärke der infizierten Jungen und Mädchen zur ersten Nachuntersuchung in den Altersgruppen

Alter	Interventionsgruppe				Kontrollgruppe			
	Anzahl infizierter Jungen	Anzahl infizierter Mädchen	Inf.-stärke Jungen [Eier/10ml]	Inf.-stärke Mädchen [Eier/10ml]	Anzahl infizierter Jungen	Anzahl infizierter Mädchen	Inf.-stärke Jungen [Eier/10ml]	Inf.-stärke Mädchen [Eier/10ml]
8	2	5	7,0	1,3	3	3	5,3	0,3
9	0	2	0	2,5	4	3	2,6	1,7
10	8	4	2,4	1,9	6	0	0,8	0
11	10	3	1,0	0,3	4	6	3,7	11,2
12	17	6	2,3	2,2	13	7	2,0	1,0
13	4	3	0,5	0,3	5	1	3,0	10,7
>13	4	1	1,0	0,3	0	1	0	0,3
gesamt	45	24	1,3	1,3	35	21	2,3	1,7

**Tabelle 8.8:** Anzahl und Prävalenzen der infizierten Kinder zur ersten Nachuntersuchung an den Schulen

Schule	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe		
	gesamt n	Anzahl Infizierter	Prävalenz [%]	gesamt n	Anzahl Infizierter	Prävalenz [%]
#1	17	6	35	11	6	55
#3	7	4	57	7	2	29
#5	10	7	70	11	6	55
#6	24	5	21	24	4	17
#7	12	5	42	14	6	43
#8	12	4	33	11	3	27
#9	22	14	64	21	12	57
#10	10	8	80	4	3	75
#11	17	8	47	16	6	38
#13	13	8	62	11	8	73
gesamt	144	69	48	130	56	43

## 8.2.4 Zweite Nachuntersuchung

**Tabelle 8.9:** Prävalenz, Anzahl und Infektionsstärken der infizierten Kinder zur zweiten Nachuntersuchung in den Altersgruppen

Alter	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe		
	Anzahl Infizierter	Prävalenz [%]	Infektionsstärke [Eier/10ml Urin]	Anzahl Infizierter	Prävalenz [%]	Infektionsstärke [Eier/10ml Urin]
8	5	45	1,3	1	8	14,7
9	4	36	8,5	5	42	0,7
10	5	22	24,0	6	40	7,7
11	7	27	2,0	5	20	1,3
12	12	29	3,7	9	23	2,3
13	3	14	5,3	3	21	0,3
>13	2	20	3,2	2	17	0,3
ges	38	26	3,3	31	24	1,7

**Tabelle 8.10:** Anzahl und Prozentanteile der infizierten Jungen und Mädchen zur zweiten Nachuntersuchung in den Altersgruppen

Alter	Interventionsgruppe				Kontrollgruppe			
	Anzahl infizierter Jungen	Anzahl infizierter Mädchen	Inf.-stärke Jungen [Eier/10ml]	Inf.-stärke Mädchen [Eier/10ml]	Anzahl infizierter Jungen	Anzahl infizierter Mädchen	Inf.-stärke Jungen [Eier/10ml]	Inf.-stärke Mädchen [Eier/10ml]
8	1	4	26,0	1,0	0	1	0,0	14,7
9	1	3	0,3	13,0	2	3	7,2	0,3
10	5	0	24,0	0,0	4	2	10,3	6,3
11	6	1	2,3	0,3	2	3	1,8	0,7
12	7	5	9,7	1,3	5	4	2,0	3,3
13	2	1	3,2	12,7	3	0	0,3	0,0
>13	2	0	3,2	0,0	1	1	0,3	0,3
ges	24	14	4,5	1,3	17	14	1,7	1,2

**Tabelle 8.11:** Anzahl und Prävalenzen der infizierten Kinder zur zweiten Nachuntersuchung an den Schulen

Schule	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe		
	gesamt n	Anzahl Infizierter	Prävalenz (%)	gesamt n	Anzahl Infizierter	Prävalenz (%)
#1	17	4	24	11	1	9
#3	7	2	29	7	0	0
#5	10	4	40	11	6	55
#6	24	8	33	24	4	17
#7	12	1	8	14	3	21
#8	12	7	58	11	5	45
#9	22	8	36	21	4	19
#10	10	0	0	4	1	25
#11	17	2	12	16	3	19
#13	13	2	15	11	4	36
gesamt	144	38	26	130	31	24

## 8.2.5 Reinfektionen

**Tabelle 8.12:** Anzahl und Reinfektionsraten in den Altersgruppen

Alter	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe		
	Anzahl reinfizierter	Reinfizierte [%]	Infektions- stärke [Eier/10ml Urin]	Anzahl Infizierter	Reinfizierte [%]	Infektions- stärke [Eier/10ml Urin]
8	2	18,2	4,1	1	7,7	14,7
9	3	27,3	4,0	1	8,3	0,3
10	2	8,7	14,5	3	20,0	4,0
11	3	11,5	2,7	2	8,0	1,8
12	3	7,1	1,3	3	7,7	2,3
13	2	9,5	6,8	1	7,1	0,3
>13	1	10,0	2,3	2	16,7	0,3
ges	16	11,1	3,3	13	10,0	1,3

**Tabelle 8.13:** Anzahl der reinfizierten Jungen und Mädchen und deren Reinfektionsstärken in den Altersgruppen

Alter	Interventionsgruppe				Kontrollgruppe			
	Anzahl infizierter Jungen	Anzahl infizierter Mädchen	Infektionsstärke Jungen	Infektionsstärke Mädchen	Anzahl infizierter Jungen	Anzahl infizierter Mädchen	Infektionsstärke Jungen	Infektionsstärke Mädchen
8	0	2	0	4,1	0	1	0	14,7
9	1	2	0,3	42,3	0	1	0	0,3
10	2	0	14,5	0,0	1	2	4,0	6,3
11	2	1	5,0	0,3	2	0	1,8	
12	1	2	9,7	0,8	1	2	1,0	16,9
13	1	1	1,0	12,7	1	0	0,3	
>13	1	0	2,3	0	1	1	0,3	0,3
ges	8	8	3,8	2,7	6	7	1,2	2,3

**Tabelle 8.14:** Reinfektionsraten und -stärken in den Schulen

Schule	Anzahl der reinfizierten Kinder insgesamt [n von 274]	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
		Reinfizierte <sup>1</sup> [%]	Infektionsstärke [Eier/10ml Urin]	Reinfizierte <sup>1</sup> [%]	Infektionsstärke [Eier/10ml Urin]
#1	3	6	7,3	9	0,3
#3	2	14	2,3	0	0
#5	2	0	0	9	2,3
#6	5	21	3,6	13	1,3
#7	1	0	0	7	0,3
#8	10	42	9,7	27	14,7
#9	4	14	0,7	5	0,3
#10	0	0	0	0	0
#11	3	0	0	13	1,3
#13	2	8	0,3	9	11,3
gesamt	29	11	3,3	10	1,3

## 8.2.6 Größe und Gewicht

**Tabelle 8.15:** Größe der Jungen zu den Untersuchungszeitpunkten

Alter	Größe [cm] Perzentile											
[Jahre]	Grunduntersuchung				1.Nachuntersuchung				2.Nachuntersuchung			
	G1		G2		G1		G2		G1		G2	
8	134,5	59	130,3	31	136,5	61	131,8	31	141,0	60	135,5	28
9	130,1	8	132,8	16	132,3	11	134,0	16	134,9	10	136,6	16
10	134,0	8	135,2	11	134,9	8	136,3	11	138,0	8	138,6	9
11	139,4	11	137,8	7	140,2	10	138,1	6	143,7	8	142,7	6
12	141,2	4	141,0	4	142,3	4	141,4	3	145,3	2	144,5	2
13	143,2	1	139,5	0	144,0	1	140,7	0	147,3	0	142,9	0
>13	143,4	0	153,8	3	143,8	0	155,3	3	148,9	0	158,5	2
ges	139,2	6,7	139,7	7,1	140,3		140,5		143,6		143,6	

G1: Interventionsgruppe; G2: Kontrollgruppe

**Tabelle 8.16:** Größe der Mädchen an den Untersuchungszeitpunkten

Alter	Größe [cm] Perzentile											
[Jahre]	Grunduntersuchung				1.Nachuntersuchung				2.Nachuntersuchung			
	G1		G2		G1		G2		G1		G2	
8	129,6	32	133,0	54	131,8	36	135,4	59	134,4	26	137,8	45
9	129,0	7	134,3	25	130,8	8	136,1	28	133,3	6	139,7	27
10	133,6	7	137,0	16	134,7	6	138,8	17	138,2	5	141,5	12
11	139,9	8	138,6	6	140,8	6	139,5	5	143,1	3	141,8	2
12	138,5	1	141,5	2	141,5	1	141,3	1	144,0	1	144,9	1
13	141,0	0	145,8	1	142,3	0	147,0	1	145,6	0	149,0	1
>13	149,5	2	150,3	2	152,0	3	151,8	3	153,5	3	155,0	5
ges	136,5	8,6	139,2	15,1	138,2		140,3		141,1		143,2	

G1: Interventionsgruppe; G2: Kontrollgruppe

**Tabelle 8.17:** Gewicht der Jungen an den Untersuchungszeitpunkten

Alter	Gewicht [kg]				Perzentile									
[Jahre]	Grunduntersuchung				Behandlung		1.Nachuntersuchung				2. Nachuntersuchung			
	G1		G2		G1	G2	G1		G2		G1		G2	
8	22,5	4	25,5	22	27,5	28,3	33,5	75	29,3	47	30,0	34	29,8	32
9	25,9	8	26,8	12	28,0	27,2	29,0	22	27,6	13	29,7	15	27,8	7
10	27,8	7	28,5	10	28,4	29,7	28,9	9	29,7	12	29,5	5	30,9	9
11	29,9	6	28,8	4	30,8	30,0	31,6	9	30,5	6	33,5	8	31,6	4
12	30,5	3	31,2	4	31,6	32,7	32,1	4	32,5	4	32,3	1	34,0	2
13	33,9	2	29,3	0	33,9	30,4	34,3	1	31,4	0	34,4	0	31,8	0
>13	30,5	0	37,0	1	31,6	40,0	33,0	0	40,9	2	34,0	0	43,1	1
ges	29,9		30,1		31,0	31,7	31,7		32,0		32,3		33,2	

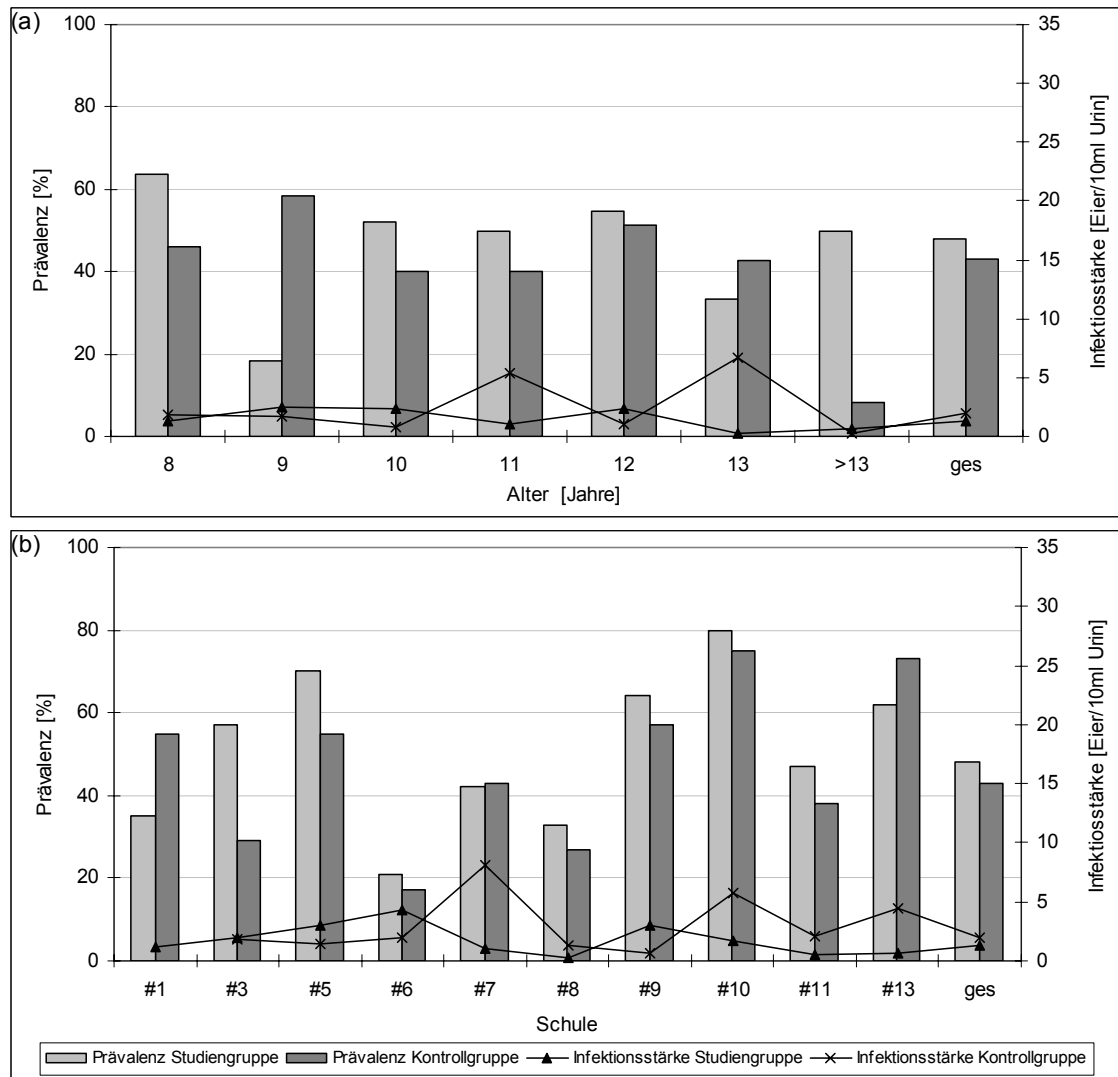
G1: Interventionsgruppe; G2: Kontrollgruppe

**Tabelle 8.18:** Gewicht der Mädchen an den Untersuchungszeitpunkten

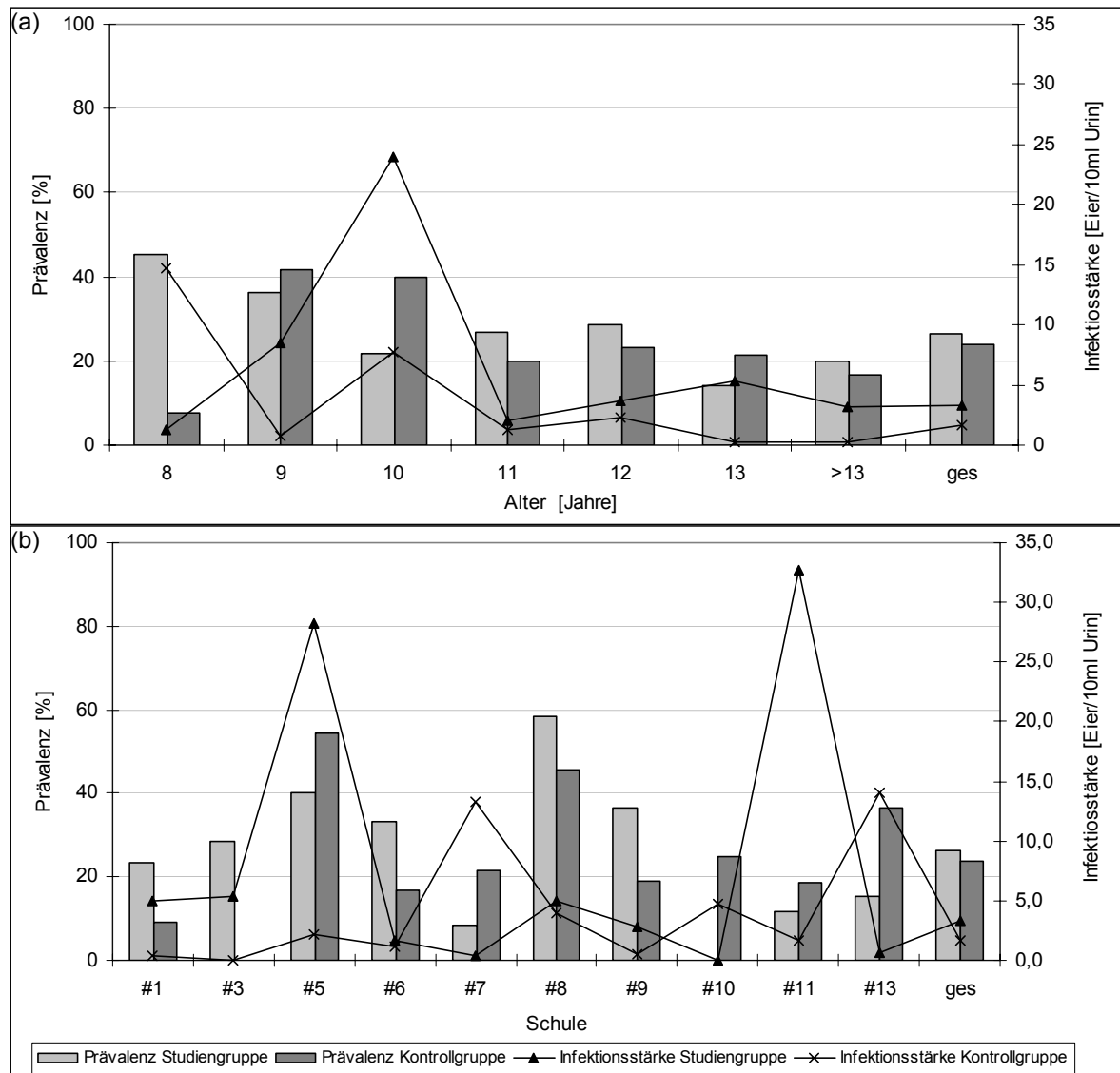
Alter	Gewicht [kg]				Perzentile									
[Jahre]	Grunduntersuchung				Behandlung		1.Nachuntersuchung				2. Nachuntersuchung			
	G1		G2		G1	G2	G1		G2		G1		G2	
8	22,3	6	23,6	12	25,2	27,7	27,9	38	30,0	54	27,3	17	28,6	26
9	22,8	2	27,3	17	25,5	29,6	27,0	13	31,0	37	28,5	11	31,9	28
10	26,8	6	27,3	7	27,6	29,0	27,3	5	29,0	10	28,8	4	29,5	5
11	29,8	5	29,9	6	30,9	31,2	30,9	6	31,8	8	34,1	6	32,6	3
12	29,3	1	29,1	1	31,3	31,6	31,7	1	31,6	1	33,6	1	32,9	0
13	29,8	0	36,3	2	32,2	38,5	34,7	1	37,5	2	33,1	0	41,0	3
>13	32,0	0	36,3	0	40,0	38,5	40,0	1	40,5	2	42,0	2	42,8	2
ges	27,5		29,1		29,6	31,4	30,6		32,2		31,6		33,1	

G1: Interventionsgruppe; G2: Kontrollgruppe

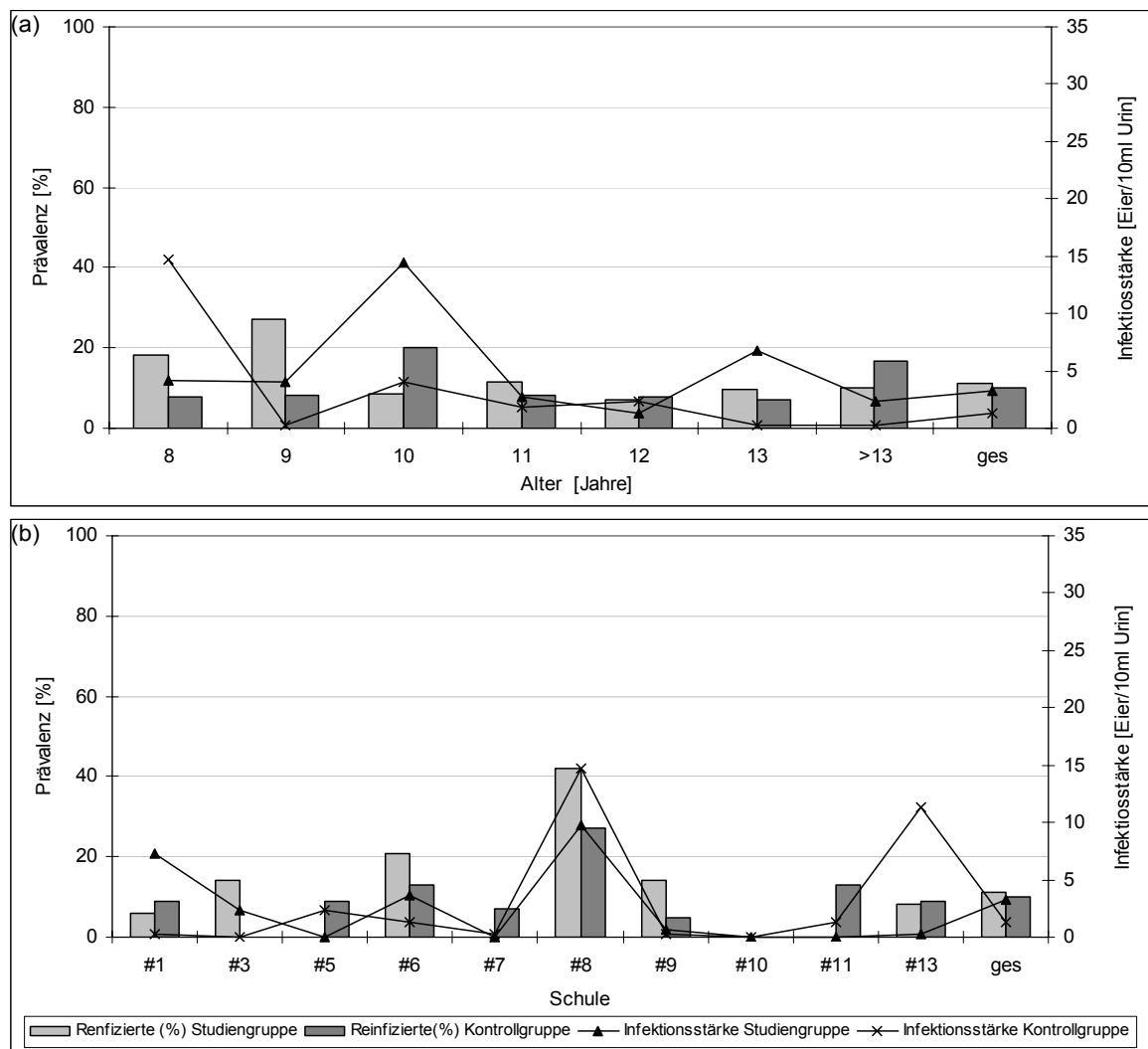




**Abbildung 8.1:** Prävalenz und Infektionsstärke der Blasenbilharziose zur ersten Nachuntersuchung in den Altersgruppen (a) und in den Schulen (b)



**Abbildung 8.2:** Prävalenz und Infektionsstärke der Blasenbilharziose zur zweiten Nachuntersuchung in den Altersgruppen (a) und in den Schulen (b)



**Abbildung 8.3:** Reinfektionsraten und -stärken der Blasenbilharziose in den Altersgruppen (a) und in den Schulen (b)

### 8.3 Bilder aus dem Studiengebiet



**Abbildung 8.4:** Verteilung der Urinprobebecher

Um die Schwankungen der Eiausscheidung möglichst gering zu halten, wurden den Kindern vor der Austeilung der Probebecher ungefähr 200 ml Limonade gegeben.



**Abbildung 8.5:** Mikroskopieren der Urinproben





**Abbildung 8.6:** Größen- und Gewichtsbestimmung



**Abbildung 8.7:** Wasserstelle bei Igokelo

*B. nasutus*, der Zwischenwirt von *S. haematobium* im Untersuchungsgebiet, bevorzugt temporäre Wasserspeicher, die sich während der Regenzeit in natürlichen Senken oder in von Menschen angelegten Wasserspeichern ubiquitär bilden.

## ***Danksagung***

Als erstes bin ich meinen Eltern zu großem Dank verpflichtet, die mir das Studium ermöglichten.

Danken möchte ich Frau PD Dr. Gabriele Poggensee für die Überlassung des Themas, Planung der Studie, Einführung in wissenschaftliche Arbeitsweisen, für die wertvollen Hinweise und Ratschläge zur Bearbeitung des Themas und für alle geduldigen Korrekturen.

Ganz herzlichen Dank gilt René, der mich fast die ganze Zeit moralisch und tatkräftig unterstützte, mir oft den Rücken frei hielt und immer wieder den Computer zum ordentlichen Arbeiten überredete.

Frau PD Dr. Harms möchte ich für die Einführung in die Tropenmedizin danken.

Ganz besonderen Dank gilt dem Team des NIMR Mwanza unter der Leitung von Dr. N. Lwambo, die mit ihrer Erfahrung die Studie betreuten: John Igogote, Honest Nagai, Paulina Ndaboya und James Kubeja, für die Anfertigung der Präparate, für ihr scharfes Auge am Mikroskop und für die Einführung in die Laborarbeit und auch Mr. Alfred Sezari, der uns immer sicher an das Ziel gebracht hat.

Dank auch den vielen Schulkindern für deren Mitarbeit und Geduld, ich hoffe, sie haben den Schreck überwunden, als plötzlich eine Weiße sie untersuchen wollte!

Und allen herzlichen Dank, die mich immer ermutigt haben, nicht aufzugeben!



## ***Lebenslauf***

### **Angaben zur Person**

Name	Eike Juliane Kaul
geboren	am 06. Januar 1976 in Bautzen

### **Schulischer Bildungsweg**

9/1982 - 7/1990	Polytechnische Oberschule in Freital
9/1990 - 7/1991	Erweiterte Oberschule Freital
9/1991 - 6/1994	Gymnasium „Bertolt Brecht“ in Dresden, Abschluss der Allgemeinen Hochschulreife

### **Universitärer Bildungsweg**

9/1994	Immatrikulation an der Humboldt Universität zu Berlin, Medizinische Fakultät Charité
8/1996	Ärztliche Vorprüfung
1/1997 - 1/1998	Studium am Karolinska Institutet Stockholm im Rahmen des ERASMUS/ECTS- Programms
8/1999	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
4/2000	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2000 – 9/2001	Praktisches Jahr
12/2001	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### **Beruflicher Werdegang**

01/2003 – 06/2004	„Arzt im Praktikum“ Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin im Oskar-Ziethen-Krankenhaus Lichtenberg, Berlin
-------------------	---

### ***Selbstständigkeitserklärung***

Ich erkläre an Eides Statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst, die benutzte Literatur sowie Hilfsmittel vollständig erwähnt habe und die Dissertation noch von keiner anderen Fakultät abgelehnt worden ist. Diese Dissertation stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Sofern fremde Abbildungen zur Illustration kopiert wurden, ist dies als Quelle und im Literaturverzeichnis angegeben.